

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vibracina 10 mg/ml suspensión oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 10 mg de doxiciclina (como hclato).

Cada 2,5 ml contiene 25 mg de doxiciclina (como hclato).

Cada 5 ml contiene 50 mg de doxiciclina (como hclato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de suspensión oral contiene 1,5 mg de metabisulfito de sodio (E-223), 0,172 mg de parahidroxibenzoato de butilo, 0,094 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E-217), 714, 286 mg de sorbitol (E-420) y 0,587 mg de etanol (aproximadamente).

Cada 2,5 ml de suspensión oral contiene 3,75 mg de metabisulfito de sodio (E-223), 0,43 mg de parahidroxibenzoato de butilo, 0,94 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E-217), 1785,715 mg de sorbitol (E-420) y 1,4675 mg de etanol.

Cada 5 ml de suspensión oral contiene 7,5 mg de metabisulfito de sodio (E-223), 0,86 mg de parahidroxibenzoato de butilo, 0,47 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E-217), 3571,43 mg de sorbitol (E-420) y 2,935 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión homogénea de color rojo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Vibracina 10 mg/ml suspensión oral está indicado en adultos y niños mayores de 8 años para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía atípica causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y por *Chlamydia pneumoniae*.
- Psitacosis.
- Uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas.
- Linfogranuloma venéreo.
- Granuloma inguinal (donovanosis).
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Orquiepididimitis aguda.
- Tracoma.
- Conjuntivitis de inclusión. Puede ser tratada con doxiciclina oral sola o en asociación con fármacos de administración tópica.
- Infecciones causadas por rickettsias tales como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la fiebre botonosa del mediterráneo, el tifus (endémico y tifus de los matorrales).
- Fiebre Q.
- Brucelosis (en combinación con estreptomycin).

- Cólera.
- Enfermedad de Lyme (estadíos iniciales 1 y 2).
- Fiebres recurrentes transmitidas por piojos y por garrapatas.
- Malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina.
- Bartonelosis
- Tularemia

- **tratamiento alternativo** en las siguientes patologías:

- Carbunco (cutáneo, intestinal o pulmonar)
- Listeriosis
- Actinomicosis.
- Estadíos primario y secundario de la sífilis, así como sífilis latente tardía, en pacientes alérgicos a la penicilina.
- Peste
- Leptospirosis

- **coadyuvante** en el tratamiento del acné vulgar grave.

- **profilaxis** de:

- Malaria causada por *Plasmodium falciparum* en áreas con resistencia a mefloquina o cuando no se puedan utilizar otros antipalúdicos en áreas con resistencia a cloroquina.
- Profilaxis post-exposición a *Bacillus anthracis*, como tratamiento alternativo a quinolonas.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

#### *Adultos*

La dosis habitual de doxiciclina en adultos es de 200 mg el primer día de tratamiento (administrados en dosis única diaria o 100 mg cada 12 horas), seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día (administrada en dosis única diaria o 50 mg cada 12 horas). Para el tratamiento de infecciones más graves (particularmente infecciones crónicas del tracto urinario) deben administrarse 200 mg/día durante todo el período de tratamiento. En general, el tratamiento debe continuarse hasta al menos 24 a 48 horas tras la desaparición de los síntomas y de la fiebre.

En general, la duración del tratamiento se debe determinar en función del tipo de infección y de la respuesta del paciente, y deberá ser lo más corta posible.

#### *Pautas posológicas específicas en adultos:*

<b>Indicación</b>	<b>Pauta posológica</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
Uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas	100 mg cada 12 horas. Se debe administrar un antimicrobiano de espectro adecuado, preferiblemente en régimen de dosis única, ver sección 4.4.	Durante un mínimo de 7 días.
Linfogranuloma venéreo Granuloma inguinal (donovanosis)	100 mg cada 12 horas.	Durante un mínimo de 21 días

Enfermedad inflamatoria pélvica	<p><i>Pacientes ambulatorios:</i> 100 mg de doxiciclina por vía oral cada 12 horas combinado con ceftriaxona 1g por vía intramuscular o intravenosa en dosis única con o sin metronidazol (500 mg 8-12 horas, oral, 14 días).</p> <p><i>Pacientes hospitalizados:</i> 100 mg de doxiciclina por vía intravenosa cada 12 horas, combinado con alguno de los siguientes medicamentos:</p> <p><i>Pauta 1:</i> - cefoxitina (2g cada 6 horas) por vía intravenosa, amoxicilina/clavulánico (2,2 g cada 6 horas), ertapenem (1g cada 12/24 horas) o piperacilina/tazobactam (4,5g cada 8 horas)</p> <p><i>Pauta 2:</i> Clindamicina (900 mg cada 8 horas con gentamicina 5mg/kg/día) o aztreonam (1g cada 8 horas)</p> <p><i>Pauta 3:</i> Tigeciclina (100 mg en monoterapia seguido de 50 mg cada 12 horas)</p> <p>Las 3 pautas deben administrarse durante al menos 4 días y por lo menos hasta 24 o 48 horas después de observar la mejoría del paciente. En todos los casos, continuar con 100 mg de doxiciclina por vía oral cada 12 horas hasta completar el tratamiento.</p>	Durante 14 días.
Sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina, a excepción de mujeres embarazadas (ver sección 4.6)	100 mg de doxiciclina cada 12 horas.	Durante 2 semanas. En el caso de sífilis tardía y latente, si se sabe que la duración de la infección ha sido superior a un año, la duración del tratamiento debe ser de 4 semanas.
Orquiepididimitis aguda	100 mg cada 12 horas junto con ceftriaxona 250 mg en dosis única.	Durante 10 días.
Brucelosis	100 mg de doxiciclina cada 12 horas.	Durante 6 semanas. Junto con estreptomicina por vía intramuscular durante 2-3 semanas.
Cólera	300 mg de doxiciclina	Dosis única
Enfermedad de Lyme (estadios iniciales 1 y 2)	100 mg de doxiciclina por vía oral cada 12 horas.	Durante 10-60 días, dependiendo de los signos y

		síntomas clínicos y de la respuesta.
Fiebres recurrentes transmitidas por piojos y por garrapatas	100 mg o 200 mg según la gravedad	Dosis única.
	o, Alternativamente, en el caso de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas puede administrarse 100 mg de doxiciclina cada 12 horas.	Durante 7 días como alternativa para reducir el riesgo de persistencia o recaída de la fiebre transmitida por garrapatas.
Tratamiento de la malaria por <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina	200 mg de doxiciclina diarios. <sup>(1)</sup>	Durante al menos 7 días.
Tratamiento del carbunco cutáneo, intestinal o pulmonar	100 mg de doxiciclina cada 12 horas inicialmente por vía intravenosa y proseguir con la misma dosis por vía oral, en cuanto se considere apropiado.	La duración del tratamiento debe ser de 60 días, excepto en el caso de carbunco cutáneo sin compromiso sistémico, en cuyo caso se puede considerar reducir la duración del tratamiento a 7-10 días.
Acné vulgar grave	50-100 mg de doxiciclina al día.	Durante 12 semanas.

<sup>(1)</sup> Debido a la gravedad potencial de la infección, siempre se debe administrar un antipalúdico de acción rápida como la quinina en combinación con la doxiciclina. Las recomendaciones de dosis para la quinina varían en las diferentes áreas geográficas.

<b>Indicación</b>	<b>Pauta posológica</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
Profilaxis de la malaria	100 mg de doxiciclina diarios.	La prevención debe comenzarse 1-2 días antes de viajar a las zonas endémicas. Continuar esta pauta posológica, durante el viaje por la zona endémica y hasta 4 semanas después de abandonar la zona endémica.
Profilaxis post-exposición a <i>Bacillus anthracis</i>	100 mg de doxiciclina cada 12 horas.	Durante 60 días.

#### *Pacientes con alteración de la función hepática*

Doxiciclina debe ser administrada con precaución en pacientes con alteración de la función hepática (ver secciones 4.4. y 5.2.).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Doxiciclina no necesita de ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal (ver sección 4.4), a diferencia de lo que ocurre con otras tetraciclinas.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajuste de dosis.

#### *Población pediátrica*

#### Niños menores de 8 años

Vibracina no debe utilizarse en niños de 8 años o menores, debido a problemas de seguridad, excepto en tratamientos de corta duración (erlichiosis y rickettsiosis). (ver sección 4.4).

### Niños mayores de 8 años

#### Niños $\leq$ 45 kg de peso corporal

Se recomienda una dosis de carga de 4,4 mg/kg el primer día de tratamiento, administrados en una dosis única diaria o divididos en dos dosis iguales cada 12 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 2,2 mg/kg administrados en una dosis única o divididos en dos dosis iguales, en los días posteriores. Para infecciones más graves, se puede administrar una dosis de mantenimiento de hasta 4,4 mg/kg de peso corporal.

Tratamiento del carbunco cutáneo, intestinal o pulmonar: 2,2 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa seguida de la misma dosis por vía oral 2 veces al día durante 60 días. La duración del tratamiento debe ser de 60 días, excepto en el caso de carbunco cutáneo sin compromiso sistémico en cuyo caso se puede considerar reducir la duración del tratamiento a 7-10 días. En el caso de carbunco pulmonar se debe considerar el uso de dos antibióticos en asociación (ver sección 4.4).

Profilaxis post-exposición a *Bacillus anthracis*: la pauta posológica es idéntica a la recomendada en el caso anterior, incluida la duración de la misma.

Profilaxis de malaria: 2,2 mg/kg administrados en una única dosis diaria sin exceder la dosis del adulto. La profilaxis debe comenzar 1-2 días antes del inicio del viaje a las zonas endémicas, continuar diariamente durante el viaje por la zona endémica y mantenerse durante 4 semanas después de abandonar la zona endémica.

#### Niños $>$ 45 kg de peso corporal

Se deben seguir las recomendaciones posológicas de adultos.

Existe otra presentación en forma de comprimidos, que podría ser más adecuada en función de la dosificación y del paciente.

### Forma de administración

Vía oral

Se debe agitar el frasco antes de cada uso.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicado el uso concomitante de tetraciclinas, incluido doxiciclina, con metoxiflurano, ya que se han comunicado casos de toxicidad renal con resultado mortal (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han notificado reacciones cutáneas graves, como por ejemplo, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en pacientes que recibían tratamiento con doxiciclina (ver sección 4.8). Si se produce una reacción cutánea grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con doxiciclina y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Se ha asociado hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) con el uso de tetraciclinas, incluida doxiciclina. La hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) suele ser transitoria, sin embargo, se han notificado casos de pérdida visual permanente secundaria a la hipertensión intracraneal benigna

(pseudotumor cerebri) con las tetraciclinas incluida doxiciclina. La aparición de alteraciones visuales durante el tratamiento, justifica la evaluación oftalmológica inmediata. Debido a que la presión intracraneal puede permanecer elevada durante semanas tras la suspensión del medicamento se debe vigilar a los pacientes hasta que esta se estabilice. Se debe evitar el uso concomitante de isotretinoína y doxiciclina ya que se sabe que la isotretinoína puede causar hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) (ver sección 4.8).

El tratamiento con agentes antibacterianos puede alterar la flora habitual del colon, permitiendo el sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles. Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo doxiciclina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea moderada a colitis mortal. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento. Los casos moderados o graves pueden precisar, además, un tratamiento de reposición hidroelectrolítica y un antibiótico efectivo frente a *Clostridium difficile*. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

*Clostridium difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se ha notificado casos DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Al igual que con todas las tetraciclinas, se han notificado casos de esofagitis y úlceras esofágicas en pacientes en tratamiento con formulaciones en comprimidos o cápsulas. La mayoría de estos pacientes tomaron la medicación inmediatamente antes de tumbarse. Por tanto, es importante respetar estrictamente las recomendaciones sobre la forma de administrar el medicamento (ver secciones 4.2 y 4.8).

A diferencia de lo que ocurre con otras tetraciclinas, doxiciclina no necesita ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal debido a que se elimina por el tracto gastrointestinal.

En tratamientos prolongados deben realizarse controles hematológicos y de las funciones renal y hepática periódicamente.

Se han observado reacciones de fotosensibilidad en forma de quemadura solar en algunos individuos en tratamiento con tetraciclinas, incluyendo doxiciclina. Por tanto, se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición prolongada a la luz solar o a la radiación ultravioleta y que utilicen filtros solares con pantalla total durante el tratamiento con doxiciclina. Debe considerarse la suspensión del tratamiento en caso de aparición de signos de fototoxicidad (ej. aparición de eritema cutáneo, etc.).

En caso de emplearse doxiciclina para tratar infecciones causadas por estreptococo beta-hemolítico del grupo A, la duración del tratamiento deberá ser de al menos 10 días, a fin de evitar la aparición de fiebre reumática y glomerulonefritis.

En los pacientes con enfermedades de transmisión sexual es frecuente que coexistan varias de ellas, debiéndose descartar la sífilis mediante los procedimientos diagnósticos adecuados, incluyendo exámenes en campo oscuro. En estos casos deben realizarse pruebas de serología con periodicidad mensual durante al menos 4 meses.

El uso de antibióticos puede dar lugar ocasionalmente al sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo hongos. Es esencial mantener una observación permanente del paciente. En caso de que aparezca un microorganismo resistente, se suspenderá el antibiótico y se administrará el tratamiento adecuado.

En el caso de las infecciones no gonocócicas y dada la elevada frecuencia con la que *C. trachomatis* se asocia a *N. gonorrhoeae* se debe administrar un antimicrobiano de espectro adecuado frente a esta última,

preferiblemente en un régimen de dosis única (por ejemplo, dosis única de ceftriaxona para el tratamiento de la uretritis del varón o de la cervicitis o del síndrome uretral de la mujer).

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden experimentar una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de empezar el tratamiento con doxiciclina. Se debe tranquilizar a los pacientes explicándoles que se trata normalmente de una consecuencia del tratamiento antibiótico de las infecciones por espiroquetas y que remite espontáneamente.

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Pueden producirse falsos positivos en la determinación urinaria de catecolaminas debido a interferencias con la prueba de fluorescencia.

Población pediátrica

Como otras tetraciclinas, doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido formador de hueso. Se ha observado una disminución en la tasa de crecimiento del peroné en niños prematuros a los que se han administrado tetraciclinas orales a la dosis de 25 mg/kg cada seis horas. Esta reacción se ha visto que es reversible tras la interrupción del fármaco.

El uso de medicamentos del grupo de las tetraciclinas durante el desarrollo dental (segunda mitad del embarazo, lactancia y niños menores de 8 años) puede causar coloración permanente de los dientes (de gris parduzco a amarillento). Esta reacción adversa es más frecuente con el uso del medicamento durante períodos prolongados, aunque también se ha observado tras la administración de tratamientos cortos repetidos. Se ha descrito, asimismo, hipoplasia del esmalte.

Se debe usar doxiciclina en niños de 8 años o menores solo cuando el beneficio potencial sea superior a los posibles riesgos en aquellas situaciones graves o amenazantes para la vida (por ejemplo, carbunco, fiebre manchada de las Montañas Rocosas), sobre todo cuando no existe una terapia alternativa.

#### Advertencias sobre excipientes

Vibracina suspensión oral contiene metabisulfito de sodio (E-223), parahidroxibenzoato de propilo (E-217), parahidroxibenzoato de butilo, sorbitol (E-420) y etanol.

Puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito sódico.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene aproximadamente 5,87 % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 0,587 mg por cada ml de suspensión oral.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Penicilina:

Los antibióticos bacteriostáticos, incluido doxiciclina, pueden interferir con la acción bactericida de la penicilina. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de doxiciclina y penicilina.

Anticonceptivos orales (ACO):

El uso concomitante de tetraciclinas con ACO podría disminuir la eficacia de estos últimos.

Anticoagulantes:

Se han comunicado casos de prolongación del tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento concomitante con warfarina y doxiciclina. Puesto que se ha observado que las tetraciclinas disminuyen la actividad de la protrombina plasmática, puede ser necesario reducir la dosis de los anticoagulantes orales cuando se administran concomitantemente con doxiciclina.

#### Antiácidos:

La absorción de tetraciclinas puede verse alterada por la administración conjunta con antiácidos que contienen aluminio, calcio o magnesio, u otros preparados que contienen estos cationes, así como preparados que contienen hierro y sales de bismuto. Por lo tanto, debe evitarse el uso de doxiciclina conjuntamente con estos preparados.

#### Alcohol:

Se ha observado que la administración de alcohol disminuye la semivida de eliminación de doxiciclina.

#### Antiepilépticos y barbitúricos:

Carbamazepina, fenitoína y barbitúricos disminuyen la semivida de eliminación de doxiciclina.

#### Metoxiflurano:

Se ha comunicado que el uso concomitante de tetraciclinas y metoxiflurano produce toxicidad renal con resultado mortal (ver sección 4.3).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen datos clínicos del uso de doxiciclina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con doxiciclina.

Doxiciclina interacciona con anticonceptivos orales. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento.

#### Lactancia

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento, ya que se ha observado que las tetraciclinas, incluida doxiciclina, se excretan en la leche materna.

#### Fertilidad

No existen datos clínicos de los efectos de doxiciclina sobre la fertilidad.

Los estudios en animales no indican efectos sobre la fertilidad femenina. No se han estudiado los efectos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No hay datos que sugieran que doxiciclina pueda afectar estas capacidades.



#### 4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado en pacientes que reciben tetraciclinas, incluyendo doxiciclina. Se han ordenado siguiendo la clasificación por órganos de la convención MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado en orden decreciente según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

**Tabla de reacciones adversas**

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raras <math>\geq 1/10000</math> a <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia hemolítica neutropenia trombocitopenia eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, (incluyendo shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, exacerbación del lupus eritematoso sistémico, pericarditis,  enfermedad del suero, púrpura de Schönlein-Henoch, hipotensión, disnea, taquicardia edema periférico, y urticaria)			Reacción de Jarisch-Herxheimer (ver sección 4.4)
Trastornos endocrinos			Coloración microscópica marrón-negra de la glándula tiroides	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) fontanela abultada	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos	
Trastornos			Rubefacción	

vasculares				
Trastornos gastrointestinales	Náuseas vómitos	Dispepsia (ardor de estómago/gastritis)	Pancreatitis, colitis pseudomembranosa Diarrea por <i>Clostridium difficile</i> úlceras esofágicas esofagitis enterocolitis lesiones inflamatorias (con sobrecrecimiento de hongos) en la región anogenital disfagia dolor abdominal diarrea glositis, cambio de color de los dientes <sup>a</sup>	
Trastornos hepatobiliares			Hepatotoxicidad hepatitis función hepática anormal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de fotosensibilidad erupción incluyendo la erupciones eritematosa y maculopapular		Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) eritema multiforme dermatitis exfoliativa fotooncolisis	
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo			Artralgia mialgia	
Trastornos renales y urinarios			Urea elevada en sangre	

Categorías CIOMS III: Frecuente  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), Poco frecuente  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ), Rara  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ).

<sup>a</sup> Se ha descrito un cambio de color, reversible y superficial, de la dentición permanente con el uso de doxiciclina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:  
<https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

En caso de sobredosis deberá interrumpirse su administración, instaurar tratamiento sintomático y medidas de soporte.

La diálisis peritoneal no altera la semivida de eliminación plasmática y por consiguiente no sería beneficiosa en el tratamiento de la sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, tetraciclinas, doxiciclina. Código ATC: J01AA02.

#### Mecanismo de acción

Doxiciclina es principalmente bacteriostática y se cree que ejerce su efecto antimicrobiano mediante la inhibición de la síntesis proteica.

#### Mecanismo de resistencia

El desarrollo de resistencia a las tetraciclinas se debe a que previenen la acumulación del antibiótico dentro de la célula, mediante la disminución del flujo de ingreso o del aumento de la capacidad de la célula para exportar el antibiótico.

La resistencia está a menudo mediada por plásmidos y es inducible.

Hay resistencias cruzadas entre las distintas tetraciclinas.

#### Puntos de corte

No se han definido puntos de corte EUCAST específicos para doxiciclina al no disponer de información suficiente en la actualidad.

#### *Sensibilidad*

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y en el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles o no a doxiciclina.

#### **Microorganismos frecuentemente sensibles**

##### **Aerobios gram positivos**

*Actinomyces* spp.

*Bacillus anthracis*

##### **Aerobios gram negativos**

*Bartonella* spp.  
*Brucella* spp.  
*Klebsiella granulomatis*  
*Francisella tularensis*  
*Vibrio* spp.

#### **Anaerobios**

*Propionibacterium acnes*

#### **Otros microorganismos**

*Borrelia* spp.  
*Chlamydia* spp.\*  
*Chlamydiophylla pneumoniae*  
*Coxiella burnetti*  
*Escherichia coli*  
*Leptospira* spp.  
*Listeria monocytogenes*  
*Mycoplasma pneumoniae*\*  
*Orientia tsutsugamushi*  
*Plasmodium falciparum*  
*Rickettsias* spp.\*  
*Shigella* spp.  
*Treponema pallidum*\*  
*Ureaplasma urealyticum*  
*Yersinia pestis*

#### **Microorganismos intrínsecamente resistentes**

##### **Aerobios gram negativos**

*Acinetobacter* spp.  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Proteus* spp.  
*Pseudomona* spp.  
*Legionella pneumophila*

\*La eficacia clínica ha sido demostrada en aislados sensibles de estos microorganismos, en las indicaciones establecidas en la sección 4.1.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración por vía oral, doxiciclina se absorbe casi completamente (superior al 90% de la dosis) en la parte superior del intestino delgado.

La C<sub>max</sub> se alcanza tras 1 – 2 horas. Tras la administración de una dosis de 200 mg, la C<sub>max</sub> media en voluntarios sanos es de 2,6 µg/ml de doxiciclina a las dos horas, disminuyendo a 1,45 µg/ml a las 24 horas.

Los estudios realizados hasta el momento indican que la absorción de doxiciclina, a diferencia de otras tetraciclinas, no se ve influenciada notablemente por la ingestión simultánea de alimentos o leche.

La administración con preparados que contienen hierro disminuyen la absorción.

### Distribución

El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de doxiciclina es del 80-90 %.

Doxiciclina se distribuye rápidamente por todo el organismo. Tiene un amplio volumen de distribución, el volumen de distribución aparente de doxiciclina es aprox. de 0,75 l/kg. El paso a través de la barrera

hematoencefálica en el caso de meningitis es relativamente bajo. Se alcanza una concentración biliar alta y una buena difusión tisular, especialmente en hígado, riñones, pulmón, bazo, huesos y órganos genitales.

La semivida plasmática en voluntarios sanos es, aproximadamente, de  $16 \pm 6$  horas. En pacientes con la función renal alterada la semivida puede alargarse ligeramente. En aquéllos con disfunción hepática, la semivida plasmática puede prolongarse aún más.

#### Biotransformación/ Eliminación

Sólo una pequeña parte de doxiciclina se metaboliza ( $\leq 10\%$  de la dosis). Se excreta principalmente por vía intestinal (secreción transintestinal y biliar) y otra parte (30-55%) por vía renal.

La excreción de doxiciclina por el riñón es de, aproximadamente, 40% a las 72 horas, en individuos con función renal normal (aclaramiento de creatinina aproximadamente 75 ml/min.).

Este porcentaje de excreción puede disminuir a un rango tan bajo como 1-5% a las 72 horas, en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 10 ml/min). Los estudios no han demostrado diferencias significativas en la semivida plasmática de doxiciclina (rango: 18 a 22 horas) en individuos con función renal normal y gravemente alterada.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los resultados procedentes de estudios en animales indican que las tetraciclinas atraviesan la placenta, aparecen en tejidos fetales y pueden tener efectos tóxicos sobre el desarrollo del feto (a menudo se relacionan con retraso en el desarrollo del esqueleto). También se han observado evidencias de embriotoxicidad en animales tratados en las primeras etapas del embarazo.

No se han realizado estudios animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de doxiciclina. Sin embargo, hay evidencias de actividad oncogénica en ratas en estudios con otros antibióticos relacionados, como oxitetraciclina (tumores adrenales y pituitarios) y minociclina (tumores tiroideos).

Del mismo modo, aunque no se han realizado estudios de mutagenicidad con doxiciclina, se han comunicado resultados positivos en estudios *in vitro* con células de mamíferos para otros antibióticos relacionados (tetraciclina, oxitetraciclina).

Doxiciclina, administrada por vía oral a dosis tan elevadas como 250 mg/kg/día no ha tenido efectos aparentes sobre la fertilidad en ratas hembras. No se ha estudiado el efecto sobre la fertilidad en machos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sacarina sódica,  
hidróxido de sodio (E-524),  
cloruro de calcio dihidrato,  
antifoam AF,  
Nipasol (contiene parahidroxibenzoato de propilo, E217)  
eritrosina (E127),  
rojo carmín (cochinilla ) (E120),  
metabisulfito de sodio (E223),  
parahidroxibenzoato de butilo,  
povidona,  
veegum K,  
sorbitol (E420),

glicerol (E422),  
aroma de frambuesa(contiene etanol),  
sabor a manzana (contiene etanol),  
agua purificada.

## **6.2. Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

## **6.3. Periodo de validez**

4 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Se acondiciona en un frasco de vidrio topacio, cerrado con una cápsula de aluminio.

Cada frasco contiene 60 ml de suspensión.

Se incluye una cucharita dosificadora para 2,5 y 5 ml para medir la dosis exacta de suspensión que se debe tomar .

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **Instrucciones de administración**

Agitar el frasco antes de su uso. El resultado es una suspensión homogénea de color rojo y libre de partículas.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

HOSPIRA INVICTA, S.A.

Avda. de Europa 20-B

Parque Empresarial La Moraleja

28108, Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

46.554

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: septiembre/1968

Fecha de la última renovación: noviembre/2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

06/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.