

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

DOXY 200, 200 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém: 200 mg de doxiciclina sob a forma de monohidrato .

Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos com ranhura redondos amarelos esverdeados

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A doxiciclina é indicada em adultos, adolescentes e crianças com mais de 8 anos de idade para o tratamento de infeções causadas por agentes patogénicos sensíveis. A alta prevalência de resistência de certos germes patogénicos deve ser levada em conta: ver secção 5.1.

- Infeções das vias respiratórias: pneumonia atípica causada por *Mycoplasma pneumoniae*
- Infeções do aparelho urogenital:
 - uretrite/cervicite não complicada causada por *Chlamydia trachomatis*
 - epididimo-orquite causada por *Chlamydia trachomatis*
 - sífilis em caso de alergia à penicilina
 - linfogranuloma venéreo
 - doença pélvica aguda
- Tifo exantemático
- Infeções gastrintestinais: tratamento adjuvante da cólera
- Artrite de Lyme no estágio I (incluindo a forma cutânea do eritema migratório):
- Leptospirose:
- Acnes vulgares papulopustulares
- Tratamento e profilaxia da malária

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos

- Infeções das vias respiratórias: 200 mg no primeiro dia (numa toma única ou em 2 x 100 mg com 12 horas de intervalo); posteriormente, a dose de manutenção é de 100 mg por dia durante 5 a 10 dias
- Uretrite/cervicite resultante da *Chlamydia trachomatis*: 2 x 100 mg por dia, durante 7 dias
- Epididimo-orquite resultante da *Chlamydia trachomatis*: 2 x 100 mg por dia, durante 10 dias
- Sífilis primária e secundária: 2 x 100 mg por dia, durante 14 dias
- Linfogranulomatose venérea: 2 x 100 mg por dia, durante 21 dias
- Doença pélvica aguda: 2 x 100 mg por dia, durante 10 dias Sempre em associação com um antibiótico ativo contra *N. gonorrhoeae*, as bactérias anaeróbias, as bactérias Gram-negativas facultativas e os estreptococos.
- Tifo exantemático: dose única de 100 mg ou de 200 mg
- Tratamento adjuvante da cólera: uma vez 300 mg

- Artrite de Lyme no estágio I (incluindo a forma cutânea do eritema migratório): 100 x 200 mg por dia, durante 10 a 20 dias
- Leptospirose: 2 x 100 mg por dia, durante 7 dias
- Acnes vulgares papulopustulares: 50 mg por dia, até 12 semanas
- Tratamento da malária induzida por *P. falciparum* em áreas com estirpes resistentes à cloroquina: 200 mg por dia (numa toma única ou em 2 x 100 mg com 12 horas de intervalo) durante, pelo menos, 7 dias. Deve-se sempre associar um schizonticida de ação rápida.
- Profilaxia da malária: apenas para regiões onde existam estirpes de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, em caso de intolerância à mefloquina ou à combinação atovaquona/proguanil, ou em caso de contraindicação destas últimas, bem como para viagens de curta duração (< 4 meses). A dose é de 100 mg por dia. A profilaxia começa 1 a 2 dias antes da partida, continua durante a estadia (menos de 4 meses) até 4 semanas após ter deixado a zona atingida pelo paludismo.

Crianças entre os 8 e os 12 anos de idade (ver secção 4.4)

A doxiciclina para o tratamento das infeções agudas nas crianças, com idades compreendidas entre os 8 e os 12 anos, deveria ser cuidadosamente utilizada em situações em que outros medicamentos não estejam disponíveis ou cuja eficácia seja duvidosa ou são contraindicados.

Para as crianças com 45 kg ou menos - Dose inicial:

- Tratamento das infeções agudas: 4,4 mg/kg (numa toma única ou em duas tomas divididas) com uma dose de manutenção de 2,2 mg/kg (numa toma única ou em duas tomas divididas). No tratamento de infeções mais graves, uma dose máxima de 4,4 mg/kg deve ser administrada durante todo o tratamento.
- Tratamento do paludismo: 4 mg/kg (numa toma única ou em duas tomas com 12 horas de intervalo) no primeiro dia, seguidos por 2 mg/kg (numa toma única ou em duas tomas divididas) durante, pelo menos, 6 dias. A doxiciclina deve sempre estar associada a um schizonticida de ação rápida. Profilaxia da malária: 2 mg/kg uma vez por dia. A profilaxia começa 1 a 2 dias antes da partida, continua durante a estadia (menos de 4 meses) até 4 semanas após ter deixado a zona atingida pelo paludismo.

Para crianças com mais de 45 kg - A dose administrada a adultos deve ser usada para o tratamento de infeções agudas e para o tratamento e a profilaxia da malária.

Crianças com idade inferior a 8 anos

A doxiciclina não deve ser utilizada em crianças com menos de 8 anos de idade devido ao risco de descoloração dos dentes (ver secção 4.4 e 4.8).

Posologia em caso de insuficiência renal:

Não é necessária redução da dose em doentes com compromisso renal.

Estudos realizados até o momento indicam que a administração de doxiciclina nas doses usualmente recomendadas não resulta em acumulação excessiva desse antibiótico em pacientes com insuficiência renal.

Utilização em pacientes dialisados:

A hemodiálise e a diálise peritoneal não alteram a meia-vida sérica da doxiciclina.

Posologia em caso de insuficiência hepática:

A doxiciclina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.4).

Modo de administração

Para reduzir o risco de irritação e de ulceração do esófago, recomenda-se a administração de uma quantidade adequada de líquido (100 ml ou 1/2 copo) com as formas de cápsulas e comprimidos dos medicamentos da classe das tetraciclina. Após a toma, deverá aguardar, pelo menos, 30 minutos antes de se deitar.

Em caso de irritação gástrica, é possível usar leite ou comida sem alterar a absorção do medicamento. Estudos demonstraram que a ingestão simultânea de alimentos não influencia significativamente a absorção da doxiciclina. O leite e os produtos lácteos parecem influenciar menos a absorção da doxiciclina oral do que a absorção da tetraciclina.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Lesão esofágica pré-existente.
- Salvo indicação em contrário do médico, Doxy 200 não será administrado a crianças com menos de 8 anos, mulheres grávidas ou a amamentar.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram relatados com a doxiciclina efeitos indesejáveis ao nível do esófago (esofagite e ulcerações), por vezes graves. Os doentes devem tomar o medicamento com um volume suficiente de líquido e aguardar 30 minutos após a toma antes de se deitar (ver secção «4.2 Posologia e modo de administração»). Se ocorrerem sintomas, tais como disfagia ou dor retroesternal, deverá prever a paragem do medicamento e procurar a origem dos sintomas. Deve-se ter cautela em pacientes com antecedentes de refluxo esofágico.

Casos de colite pseudomembranosa foram observados com quase todos os antibióticos, incluindo a doxiciclina; em alguns casos, a gravidade foi leve, mas outros levaram a ameaçar a vida. Os possíveis sintomas são os seguintes: diarreia aquosa abundante (às vezes, com sangue), dores e câibras abdominais intensas, náuseas, desidratação, febre. Na ausência de tratamento, esses sintomas podem evoluir para peritonite, choque e megacólon tóxico.

A colite associada à antibioterapia pode ocorrer durante o tratamento com doxiciclina ou nos 2 meses que seguem este. O uso de inibidores da peristaltismo intestinal é contra-indicado. Uma anamnese minuciosa é necessária para estabelecer a ligação entre a antibioterapia e a ocorrência de diarreia.

A administração de antibióticos pode ocasionalmente promover a multiplicação de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos, como o *Candida*. Os sintomas podem incluir crises frequentes de vaginite, corrimento vaginal ou coceira. Se ocorrer uma superinfecção por patógeno oportunista, o tratamento será descontinuado e substituído por uma terapia apropriada.

O efeito anti-anabólico das tetraciclina pode resultar em elevação do azoto ureico no sangue. A experiência clínica até à data indica que este fenómeno não deve ser receado com doxiciclina em doentes com insuficiência renal.

A DOXY 200 deve ser administrada com precaução em doentes com compromisso hepático. Casos raros de disfunção hepática foram relatados; devem-se à administração oral e parenteral de tetraciclina, incluindo a doxiciclina.

No tratamento a longo prazo, as funções orgânicas serão regularmente verificadas por testes de biologia clínica, incluindo testes de função hematopoiética, renal e hepática.

Alguns indivíduos tratados com tetraciclina, incluindo a doxiciclina, exibiram fotossensibilidade, manifestando-se por um exagero das reações epidérmicas à radiação solar. O risco de fototoxicidade é potencialmente maior em indivíduos submetidos a tratamento prolongado (profilaxia da malária, tratamento da acne), especialmente se a intensidade da luz for maior, como nos países tropicais. O uso de protetor solar ou ecrã total deve ser considerado. Pacientes, que podem estar expostos à luz solar ou luz ultravioleta direta, devem ser avisados da possível ocorrência de tal reação com as tetraciclina. Nos primeiros sinais de eritema, o tratamento deve ser interrompido.

O tratamento de uma doença venérea requer procedimentos de diagnóstico apropriados. Pacientes tratados com doxiciclina para o tratamento de uma doença sexualmente transmissível ainda estão em risco de contrair outras infecções sexualmente transmissíveis. Recomenda-se uma gestão adequada e o acompanhamento dos pacientes.

Embora a doxiciclina não se degrade nos derivados epianidro tóxicos, como foi relatado para outras tetraciclinas, o uso de comprimidos vencidos deve ser evitado.

A DOXY 200 deve ser administrada com precaução em doentes submetidos a anestesia com metoxiflurano (ver secção 4.5).

As tetraciclinas podem exacerbar um lúpus eritematoso sistémico (LES).

Devido ao baixo risco de bloqueio neuromuscular, deve-se ter cautela ao administrar tetraciclinas a pacientes com miastenia grave.

Alguns pacientes com infeções a espiroquetas podem experimentar uma reação de Jarisch-Herxheimer logo após o início da terapia com doxiciclina. Os doentes devem estar seguros de que esta é uma consequência geralmente autolimitada do tratamento com antibióticos para infeções por espiroquetas.

População pediátrica

Como outras tetraciclinas, a doxiciclina forma um complexo de cálcio estável em qualquer tecido ósseo em desenvolvimento. Um crescimento fibrótico mais lento foi observado em prematuros, quando recebiam 25 mg/kg de tetraciclina, por via oral, a cada 6 horas. Essa reação foi reversível assim que a medicação foi interrompida.

A administração de medicamentos do grupo das tetraciclinas durante o período de formação dos dentes (a partir do segundo trimestre da gravidez, durante o período neonatal, e na infância até aos 8 anos) poderia provocar uma modificação irreversível da cor dos dentes (amarelada, acinzentada, acastanhada). Este efeito indesejável é mais frequente em caso de administração a longo prazo, embora tenha sido observado na sequência de tratamentos repetidos a curto prazo. A hipoplasia do email também foi relatada.

Use doxiciclina em crianças com idade inferior a 8 anos somente se os benefícios potenciais superarem os riscos em condições graves ou fatais (por exemplo, a febre da carraça), apenas na ausência de terapias alternativas adequadas.

Embora o risco de coloração permanente dos dentes seja raro em crianças entre os 8 e os 12 anos de idade, o uso de doxiciclina deve ser cuidadosamente justificado em situações em que outros medicamentos não estejam disponíveis, não sejam eficientes ou sejam contraindicados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Um aumento no tempo de protrombina foi relatado em alguns pacientes que tomavam varfarina e doxiciclina. Foi observada uma diminuição na atividade da protrombina plasmática com o tratamento com tetraciclinas; portanto, às vezes, é necessário, em pacientes tratados com anticoagulantes cumarínicos, reduzir a dose destes últimos.

Uma vez que os bacteriostáticos podem dificultar a ação bactericida dos beta-lactâmicos, recomenda-se evitar a administração concomitante de doxiciclina e beta-lactâmicos.

Os antiácidos, que contenham alumínio, cálcio ou magnésio, ou outros medicamentos que contenham estes ou outros catiões (como o ranelato de estrôncio), bem como sais de bismuto, diminuem a absorção de doxiciclina e, portanto, são contraindicados em pacientes tratados concomitantemente com este medicamento.

Da mesma forma, no caso de tratamento concomitante com preparações à base de ferro, as tomas deste e dos comprimidos de Doxy 200 devem ser separados por intervalos com o maior tempo possível.

A toma concomitante de fenitoína, barbitúricos, carbamazepina ou álcool diminui a meia-vida de eliminação da doxiciclina, cuja eficácia terapêutica será mantida desde que seja administrada duas vezes ao dia.

A eficácia do tratamento com estroprogestativos pode ser reduzida pela administração concomitante de antibióticos.

Um aumento na nefrotoxicidade foi observado em alguns pacientes que receberam tetraciclina e foram submetidos a uma anestesia com metoxiflurano.

A isotretinoína não pode ser administrada ao mesmo tempo que uma tetraciclina.

O uso concomitante de rifampicina pode diminuir a concentração sérica de doxiciclina e, assim, diminuir a eficácia da doxiciclina.

O uso concomitante de metotrexato pode aumentar o risco de toxicidade por metotrexato.

Interações com testes laboratoriais:

A interferência com o teste de fluorescência pode aumentar o risco de falsa elevação dos níveis de catecolaminas urinárias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização da doxiciclina nas mulheres grávidas são insuficientes para poder avaliar a sua eventual nocividade.

A concentração sanguínea observada no feto é da ordem de 30% da concentração sanguínea observada na mãe.

As tetraciclina entram nos ossos e dentes durante o crescimento, o que pode causar uma lentificação reversível do crescimento ósseo, uma coloração irreversível dos dentes e, possivelmente, um risco aumentado de cáries.

Amamentação

As tetraciclina são encontradas no leite materno após a administração de um desses derivados. A concentração no leite materno equivale a cerca de 30-40% da concentração plasmática materna. A doxiciclina não deve ser administrada durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas não foram estudados. Não há evidência de possível alteração dessas habilidades pela Doxy 200.

4.8 Efeitos secundários

Os seguintes efeitos secundários foram observados em pacientes tratados com tetraciclina e, mais especificamente, com doxiciclina. Foram classificados por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100, <1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000, <1/100$), raramente ($\geq 1/10.000, <1/1.000$), muito raramente ($<1/10.000$), frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

CLASSE DE SISTEMA DE ÓRGÃOS	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Frequente ($\geq 1/100, <1/10$)	Pouco frequente ($\geq 1/1.000, <1/100$)	Raramente ($\geq 1/10.000, <1/1.000$):	Muito raramente ($<1/10.000$)	Frequência indeterminada (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	--	--	---------------------------------	---

Distúrbios hematológicos e do sistema linfático				Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia e eosinofilia		
Doenças do sistema imunológico			Reação anafilática (incluindo hipersensibilidade, púrpura de Schönlein-Henoch, angioedema, exacerbação de lúpus eritematoso sistêmico, dispnéia, doença do soro, edema periférico, urticária)	Reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)		Reação de Jarisch-Herxheimer (ver secção 4.4)
Doenças endócrinas				Modificação da cor das glândulas da tireoide observável ao microscópio (castanho-escuro)		
Distúrbios metabólicos e nutricionais				Anorexia	Hipoglicemia	
Doenças do sistema nervoso		Dor de cabeça		Abaulamento de fontanelas em recém-nascidos e hipertensão intracraniana benigna em adultos		
Disfunções do ouvido e do labirinto				Zumbidos nos ouvidos		
Doenças cardíacas		Pericardite, taquicardia				
Doenças vasculares		Hipotensão		Afrontamentos		
Doenças do sistema		Náuseas, vômitos	Dispepsia (pirose/gastrite)	Pancreatite ^a , colite		Descoloração dos dentes ^b

gastrointestinal			e)	pseudomembranosa, diarreia por <i>C. difficile</i> , ulcerações esofágicas, esofagite, enterocolite, lesões inflamatórias (com infecções secundárias por <i>Candida</i>) na área anogenital, dor abdominal, diarreia, disfagia, glossite,		
Doenças hepatobiliares				Hepatotoxicidade, disfunção hepática, hepatite		
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Reações de fotossensibilidade	Erupção cutânea, incluindo as erupções maculopapular e eritematosa.		Eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foto-onicólise, necrólise epidérmica tóxica.		
Doenças sistêmicas e musculoesqueléticas				Artralgia, mialgia		
Doença renal e do sistema urinário				Aumento do azoto ureico no sangue		
Doenças dos órgãos de reprodução e do seio		Proliferação de <i>Candida</i> , especialmente vaginite, corrimento vaginal e coceira				

		vaginal				
--	--	---------	--	--	--	--

^a Este efeito secundário foi relatado espontaneamente durante a vigilância pós-comercialização e não foi observado em ensaios clínicos. A frequência foi calculada, utilizando a seguinte regra: o limite superior do intervalo de confiança de 95% da frequência é menor ou igual a 3/X, sendo X igual a 3833, o número de pacientes expostos aquando dos estudos clínicos e epidemiológicos.

^b Uma descoloração superficial e reversível dos dentes permanente foi relatada com o uso de doxiciclina, mas a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Como outras tetraciclinas, a doxiciclina forma um complexo de cálcio estável nos tecidos ósseos em desenvolvimento. Um crescimento fibrótico mais lento foi observado em prematuros, quando recebiam 25 mg/kg de tetraciclina, por via oral, a cada 6 horas. Este efeito é reversível após a paragem da medicação (ver secções 4.4 e 4.6).

A administração de medicamentos do grupo das tetraciclinas durante o período de formação dos dentes (a partir do segundo trimestre da gravidez, durante o período neonatal, e na infância até aos 8 anos) poderia provocar uma modificação irreversível da cor dos dentes (amarelada, acinzentada, acastanhada). Este efeito secundário é mais frequente em caso de administração a longo prazo, embora tenha sido observado na sequência de tratamentos repetidos a curto prazo. Também foi relatada hipoplasia do esmalte dentário (ver secção 4.4 e 4.6).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite um controlo contínuo da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

4.9 Sobredosagem

Tratamento

Em caso de sobredosagem, deverá parar a toma do medicamento e iniciar um tratamento sintomático com a implementação de uma terapia de suporte. A diálise não influencia a meia-vida sérica do medicamento e, portanto, não tem valor no tratamento das sobredosagens.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A doxiciclina mono-hidratada é um antibiótico sintetizado a partir da oxitetraciclina. O nome químico deste pó cristalino amarelo claro é alfa-6-desoxi-5-oxitetraciclina.

A doxiciclina tem um alto grau de lipossolubilidade e uma baixa afinidade para a ligação ao cálcio. É extremamente estável no soro humano normal.

A doxiciclina não é degradada numa forma de epianidro.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico : antibióticos de utilização sistémica, código ATC : J01AA02

A doxiciclina inibe a ligação da síntese proteica à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos. Afeta igualmente o mecanismo de síntese pseudobacteriano dos plastídios intracelulares de certos protozoários. A doxiciclina é principalmente bacteriostática. É ativa contra uma ampla gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo bactérias intracelulares e atípicas obrigatórias (espiroquetas, rickettsias, clamídia, mollicutes) e alguns protozoários.

Resistência

A resistência à tetraciclina é geralmente devida à proteção ribossómica (através da ligação do ribossoma da proteína normalmente solúvel) e aos mecanismos de efluxo. A inativação de tetraciclinas pode ocorrer em alguns organismos, tais como *Bacteroides* spp.

Limiares de teste de sensibilidade

Os limiares do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST - versão 5.0, 2015) para os testes de suscetibilidade são apresentados abaixo.

Organismos	Limiares (CMI (mg/l))	
	Suscetível (\leq S)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2
<i>Campylobacter jejuni</i> et coli	-- ¹	-- ¹

¹ A tetraciclina (S \leq 2 mg/l; R > 2 mg/l) pode ser usada para determinar a sensibilidade à doxiciclina.

Organismos	Limiares do diâmetro da zona (mm)	
	Suscetível (\leq S)	Resistente (R >)
<i>Staphylococcus</i> spp.	23	20
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C, G	23	20
<i>Haemophilus influenzae</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Campylobacter jejuni</i> et coli	-- ¹	-- ¹

^AOs isolados suscetíveis à tetraciclina (S \leq 25 mm; R > 22 mm) também são suscetíveis à doxiciclina, mas alguns isolados resistentes à tetraciclina podem ser suscetíveis à doxiciclina. Os isolados resistentes à tetraciclina devem ser testados quanto à sensibilidade à doxiciclina, utilizando um método para determinar a CIM.

¹ A tetraciclina (S \geq 30 mm; R < 30 mm) pode ser usada para determinar a sensibilidade à doxiciclina.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação entre a área sob a curva concentração-tempo do fármaco circulante (AUC) e a concentração inibitória mínima (CIM) do fármaco para o patógeno (AUC/CIM) é o parâmetro que tem a melhor correlação com o eficácia da doxiciclina.

Eficácia clínica contra agentes patogênicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra patógenos listados em cada indicação suscetível à doxiciclina *in vitro*.

Infeções das vias respiratórias:

Microorganismos atípicos

- *Mycoplasma pneumoniae*

Microorganismos Gram-positivos

- *Streptococcus pneumoniae*

Microorganismos Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Infeções geniturinárias

Microorganismos atípicos

- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Microorganismos Gram-negativos

- *Nisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Klebsiella granulomatis*

Microorganismos anaeróbios Gram-negativos e Gram-positivos

Infeções dermatológicas

Microorganismos Gram-positivos

- *Propionibacterium acnes*

Infeção gastrintestinal

Microorganismos Gram-negativos

- *Vibrio cholera*

Infeções de transmissão por vetores e zoonoses

Microorganismos Gram-negativos

- *Borrelia burgdorferi*
- *Leptospira* spp.

Rickettsias

Protozoários

- *Plasmodium falciparum*

Atividade antimicrobiana contra outros patógenos relevantes

A eficácia clínica não foi estabelecida contra os seguintes patógenos, embora estudos *in vivo* sugiram que eles seriam suscetíveis à doxiciclina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

Microorganismos Gram-positivos

Staphylococcus spp.

Clostridium spp.

Microorganismos Gram-negativos

Brucella spp.

Outros microorganismos

Chlamydia spp.

Outras Rickettsias

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, a doxiciclina é reabsorvida quase completamente. Estudos realizados até o momento mostram que, ao contrário de outras tetraciclinas, a reabsorção de doxiciclina é apenas levemente influenciada pela ingestão de alimentos. O leite e os produtos lácteos parecem influenciar menos a absorção da doxiciclina oral do que a absorção da tetraciclina. As tetraciclinas formam quelatos biologicamente inativos com metais. Portanto, a administração concomitante de antiácidos e preparações de ferro deve ser evitada.

Quando administrada a dose habitual de 200 mg no primeiro dia, seguida de 100 mg por dia, os níveis séricos de doxiciclina variam entre 1,5 e 3 µg/ml. Os picos séricos médios de 2,6 a 3,0 µg/ml são observados 2 horas após a administração. 24 horas, as concentrações séricas médias atingem 1,5 µg/ml.

A tabela abaixo mostra os níveis séricos médios (µg/ml) após a administração de respectivamente:

- (1) 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas no primeiro dia e depois 50 mg a cada 12 horas nos dias seguintes
- (2) 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas no primeiro dia e depois 100 mg a cada 24 horas nos dias seguintes
- (3) 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas

Dosagem	Concentração sérica (µg/ml) após								
	1 h	2 h	8 h	12 h*	24 h*	48 h*	72 h*	96 h*	144 h*
(1)	1,346	1,440	1,061	0,876	1,250	1,124	N.D.	1,294	1,279
(2)	1,374	1,302	1,027	0,887	1,515	1,042	N.D.	0,711	0,714
(3)	1,413	1,107	0,936	1,005	1,831	N.D.	2,651	N.D.	2,519

*mesmo antes da dosagem

N.D.: Não Disponível

Distribuição

A ligação proteica da doxiciclina a um pH 7,4 varia de $89,1 \pm 3,3\%$ (n = 47, método de diálise) a $91,1 \pm 4,6\%$ (n = 16, método de ultracentrifugação). Após repetidas administrações, a meia-vida de eliminação da doxiciclina varia entre 18 e 22 horas.

O volume de distribuição em percentagem do peso corporal é de 158, ou seja, 1,58 l/kg de peso corporal. Como as outras tetraciclina, a doxiciclina não se difunde através da barreira hematoencefálica.

Após a reabsorção, a doxiciclina difunde-se rapidamente nos tecidos.

Biotransformação

Geralmente, a doxiciclina não é metabolizada de forma significativa. No entanto, em alguns casos em que um indutor de enzima hepática foi administrado simultaneamente, foi encontrado um encurtamento da meia-vida sérica.

Eliminação

A doxiciclina é excretada parcialmente (aproximadamente 40% da dose reabsorvida) pelos rins inalterados. A parte não excretada pelos rins é supostamente excretada por difusão direta no lúmen onde a doxiciclina é inativada pela formação de um complexo com as fezes. Embora apenas uma pequena percentagem da dose administrada seja eliminada pela bile, as concentrações biliares são geralmente 5 a 10 vezes maiores do que as concentrações séricas. A taxa de eliminação renal da doxiciclina é de aproximadamente 40% em 72 horas quando a função renal é normal (clearance da creatinina de cerca de 75 ml/min).

Linearidade/não linearidade

A doxiciclina parece ter uma farmacocinética linear.

Insuficiência renal

Estudos mostraram que não há diferença significativa entre a meia-vida sérica em homens normais e naqueles com insuficiência renal grave. Em doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 10 ml/min), esta taxa de eliminação pode descer para 1 a 5% no prazo de 72 horas; neste caso, a excreção intestinal torna-se preponderante e, assim, assegura a eliminação da doxiciclina.

A hemodiálise não altera a meia-vida sérica da doxiciclina.

Lesão hepática

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática.

Idosos

Não há dados disponíveis sobre os parâmetros farmacocinéticos em pacientes idosos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos a longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogénico da doxiciclina. Entretanto, sinais de atividade oncogénica foram observados em ratos em estudos que utilizaram antibióticos similares, tais como: oxitetraciclina (tumores adrenais e hipofisários) e minociclina (tumores da tiroide).

Da mesma forma, embora não tenham sido realizados estudos de mutagenicidade com doxiciclina, foram reportados resultados positivos em ensaios de células mamárias *in vitro*, utilizando antibióticos semelhantes (tetraciclina, oxitetraciclina).

A administração oral de 250 mg/kg/dia de doxiciclina não teve efeito aparente na fertilidade de ratas. Não foram realizados estudos sobre os possíveis efeitos da doxiciclina na fertilidade dos ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

amido de milho, celulose microcristalina, metilparabeno de sódio (E219), propilparabeno de sódio (E217), laurilsulfato de sódio, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, talco.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter fora da vista e alcance das crianças.

Manter longe do calor e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de 8 comprimidos em blíster de PVC-Alumínio

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer resíduo ou produto não utilizado deve ser descartado de acordo com a legislação em vigor.

7. FORNECIMENTO (MODO DE ENTREGA)

Venda sem receita médica

Venda com receita médica

8. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Exphar s.a.

Zona Industrial de Nivelles Sul, Zona II

Avenida Thomas Edison 105

1402 Thines (Bélgica)

Telefone +32 (0)67 68 84 05

Fax +32 (0)67 68 84 19

9. NOME E MORADA DO FABRICANTE

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,

E-1105, Industrial Area, Phase-III,

Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajastão) ÍNDIA
Telefone: +91 1493 221316
Fax: +91 1493 220659

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2019