



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DOXICICLINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico. Tetraciclinas.

Código ATC: J01AA02.

3.1. Farmacodinamia

La doxiciclina es un antibiótico semisintético del grupo de las tetraciclinas con actividad bacteriostática, aunque en concentraciones elevadas puede resultar bactericida frente a algunas especies susceptibles. En patógenos sensibles se une a las subunidades ribosomales 30S y 50S impidiendo la translocación del aminoacil-ARN de transferencia y, con ello, la síntesis de proteínas.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a microorganismos como:

Gram (+): *Actinomyces israelii*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Nocardia*, *Propionibacterium acnes* y *Streptococcus pneumoniae*.

Gram (-): *Bartonella bacilliformis*, *Brucella* spp, *Campylobacter fetus*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pestis*.

Otros microorganismos: *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, *Ureaplasma urealyticum* y *Plasmodium falciparum*.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración por vía oral la doxiciclina se absorbe en el tracto gastrointestinal en un 90 - 100% y genera concentraciones séricas pico en 1,5 - 4 horas. La presencia de alimentos y/o su administración con leche pueden enlentecer la absorción y reducir en un 20% o más su biodisponibilidad.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se une a proteínas plasmáticas en un 25 - 93% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales, aunque con muy escasa penetración en barrera hematoencefálica. Atraviesa la placenta y difunde a la leche materna.

Se excreta como doxiciclina intacta (sin metabolizar) en un 40% por la orina en 72 horas y alrededor de un 30% con las heces. Exhibe una vida media de eliminación terminal de 15 - 16 horas tras la administración oral de una dosis simple y de 22 - 24 horas con la dosificación múltiple. En pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, dichos valores no muestran diferencias significativas frente a lo observado en sujetos con función renal normal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Aunque no se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico y mutagénico de la doxiciclina, con otras tetraciclinas se ha evidenciado actividad oncogénica en ratas (tumores en tiroides con minociclina y tumores adrenales e hipofisarios con oxitetraciclina) y mutagenicidad (con tetraciclina y oxitetraciclina) en células de mamíferos (ensayos *in vitro* de linfoma de ratón y de células pulmonares de hámster chino).

Los estudios de reproducción revelan que las tetraciclinas en general generan toxicidad fetal (retraso del desarrollo esquelético) y embriotoxicidad. Con la doxiciclina en particular se han registrado trastornos de la fertilidad en ratas.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a la doxiciclina.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

100 mg cada 12 horas el primer día, seguido por dosis de mantenimiento de 100 mg/día en una sola toma o dividida en 2 dosis iguales cada 12 horas. En infecciones severas: 100 mg cada 12 horas.

Niños y adolescentes

Niños mayores de 12 años y peso > 45 kg: Misma dosis del adulto.

Niños mayores de 12 años y peso < 45 kg: 4,4 mg/kg/día divididos en 2 dosis iguales cada 12 horas el primer día, seguido por dosis de mantenimiento de 2,2 mg/kg/día en una sola toma o dividida en 2 dosis iguales cada 12 horas. En infecciones severas: 4,4 mg/kg/día.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La duración del tratamiento dependerá del tipo y severidad de la infección y debe mantenerse durante el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa y evidencia de erradicación microbiológica.

5.2. Dosis máxima

Adultos y niños mayores de 12 años y peso > 45 kg: 200 mg/día.

Niños mayores de 12 años y peso < 45 kg: 4,4 mg/kg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, fuera de las comidas (1 - 2 hora antes o 2 - 3 horas después) y preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento. Para minimizar el riesgo de irritación esofágica asociado a su uso, se recomienda ingerir con suficiente cantidad de agua (un vaso lleno) y no tomarla en la noche antes de dormir.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Aumento de la deshidrogenasa láctica, aumentos de la glicemia.

Frecuencia no conocida: Hipoglicemia (en pacientes no diabéticos).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Ansiedad

Frecuencia no conocida: Cefalea sinusal, mareo, somnolencia, amnesia, parestesia en áreas corporales expuestas a la luz solar.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Diplopía, papiledema, pérdida de la visión (asociada a hipertensión intracraneal doxiciclina-inducida).

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Presión arterial elevada.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Nasofaringitis, dolor de garganta, congestión nasal, sinusitis, tos, bronquitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Vómito, dolor dental, dispepsia, diarrea, absceso periodontal, distensión abdominal, dolor abdominal, malestar estomacal, boca seca.

Poco frecuentes: Dolor de encías.

Raras: Manchas en los dientes (en adultos).

Frecuencia no conocida: Diarrea asociada a *Clostridium difficile*, irritación esofágica, esofagitis, úlceras esofágicas, ardor epigástrico.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumentos de aspartato-aminotransferasa.

Raras: Función hepática anormal, hepatitis, hepatotoxicidad.

Frecuencia no conocida: Lesión hepatocelular aguda, colestasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción.

Frecuencia no conocida: Fotosensibilidad, fotooncólisis, coloración de uñas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Dismenorrea, vaginitis bacteriana, infección micótica vulvovaginal.

Frecuencia no conocida: Prurito vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Resfriado, síndrome gripal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Infección micótica.

Frecuencia no conocida: Sobrecrecimiento de organismos no susceptibles.

Reacciones reportadas con otras tetraciclinas y que deben ser consideradas como posibles en tratamientos con doxiciclina, incluyen:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia, porfiria.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema, anafilaxia, púrpura anafilactoide, pericarditis, enfermedad del suero, exacerbación de lupus eritematoso sistémico.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Coloración marrón oscura microscópica de glándula tiroides (sin afectación funcional).

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuencia no conocida: Vértigo, tinnitus.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Glositis, disfagia, anorexia, coloración de los dientes, hipoplasia del esmalte dental, candidiasis oral, enterocolitis, pancreatitis, lesión inflamatoria en región ano-genital.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Función hepática anormal, hepatitis.

Raras: Función hepática anormal, hepatitis.

Frecuencia no conocida: Hepatotoxicidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción eritematosa o máculopapular, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, hiperpigmentación.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Incrementos del nitrógeno ureico sanguíneo con y sin aumentos de creatinina sérica.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Las bebidas lácteas, los suplementos minerales y productos que contienen cationes divalentes o trivalentes (como: calcio, hierro, magnesio, aluminio o zinc) pueden reducir la absorción gastrointestinal de la doxiciclina (por formación de quelatos) y comprometer su eficacia terapéutica.

Las tetraciclinas en general pueden reducir la flora bacteriana intestinal que interviene en el proceso de reabsorción de los estrógenos y, con ello, comprometer la eficacia de los anticonceptivos orales estrogénicos y aumentar el riesgo de un embarazo no deseado.

Se ha reportado que el uso concurrente de tetraciclinas y metoxiflurano puede conducir a toxicidad renal fatal.

Las tetraciclinas pueden potenciar los efectos de la warfarina u otros anticoagulantes orales debido a una disminución de la actividad de la protrombina plasmática o a la inhibición la síntesis de vitamina K por supresión de la flora bacteriana intestinal que interviene en el proceso. En pacientes que reciben terapia concomitante podría resultar necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

Las tetraciclinas en general antagonizan *in vitro* la actividad bactericida de las penicilinas y los aminoglucósidos.

Los barbitúricos, la carbamazepina y la fenitoína disminuyen la vida media plasmática de la doxiciclina.

Cuando se administra con metotrexato de forma simultánea, puede incrementarse la toxicidad del metotrexato, desplazando el metotrexato unido a la proteína plasmática.

La administración simultánea de doxiciclina y ciclosporina A puede incrementar el efecto tóxico del inmunosupresor.

La administración simultánea de teofilina y tetraciclinas puede aumentar la probabilidad de efectos secundarios gastrointestinales.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Debe evitarse el uso simultáneo de isotretinoína y doxiciclina, ya que en casos raros ambos fármacos pueden causar hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral).

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Las tetraciclinas pueden interferir con la determinación fluorométrica de catecolaminas en orina y provocar resultados falsos-positivos. Así mismo, podrían generar falsos-negativos en la determinación de glucosa en orina cuando se usan métodos analíticos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa (Clinistix®).

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Durante tratamientos con tetraciclinas se han reportado manifestaciones alérgicas graves que incluyen angioedema, anafilaxia y reacciones dermatológicas como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Por ello, se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento y notificar al médico en caso de aparición repentina de erupción generalizada u otras reacciones cutáneas, inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta y dificultad respiratoria, dado que podría constituir el inicio de una reacción de hipersensibilidad.

Debido a que con el uso de tetraciclinas se han descrito casos graves de fotosensibilidad, se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar en lo posible la exposición excesiva o innecesaria al sol durante el tratamiento o a la luz ultravioleta artificial. Si durante la terapia con doxiciclina se presentan manifestaciones sugestivas de fotosensibilidad (eritema) se debe suspender de inmediato la medicación.

Dado que se han documentado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de antibióticos en general, incluidas las tetraciclinas, se debe considerar dicha posibilidad con la doxiciclina ante la ocurrencia de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. Los pacientes deben ser advertidos en tal sentido e instruidos a notificar al médico de inmediato si se presenta diarrea con el uso del producto.

Las tetraciclinas forman un complejo de calcio estable en los tejidos óseos en formación. En bebés prematuros tratados por vía oral se ha observado disminución del crecimiento fibular (reversible al suspender la medicación). Las tetraciclinas pueden también causar una coloración permanente (amarillo-grisácea o marrón) de los dientes si se usan durante el desarrollo de la dentición (segunda mitad del embarazo, la infancia y la niñez hasta la edad de 8 años). Se ha descrito además hipoplasia del



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

esmalte. En consecuencia, y ante la posibilidad que alguna anomalía asociada a dichos efectos, la doxiciclina no debe ser usada en niños menores de 12 años.

El uso prolongado de doxiciclina puede provocar el sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

Dado que se han reportado casos aislados de lesión hepática asociados al tratamiento con tetraciclinas, incluida la doxiciclina, se recomienda usar con precaución en pacientes con disfunción hepática preexistente.

Durante tratamientos prolongados se debe vigilar periódicamente el perfil hematológico y el funcionamiento renal y hepático de los pacientes.

Las pacientes que toman anticonceptivos orales y reciben tratamiento con doxiciclina deben ser informadas sobre la posibilidad de una falla del anticonceptivo (ver "Interacciones") a objeto de que tomen previsiones.

Las infecciones por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A deben tratarse por lo menos durante 10 días.

Durante el tratamiento simultáneo con doxiciclina y metotrexato, la concentración sérica de metotrexato debe controlarse cuidadosamente. Algunos pacientes con infección por espiroquetas pueden desarrollar una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento con doxiciclina. Se debe asegurar a los pacientes que esta es una consecuencia generalmente autolimitada del tratamiento con antibióticos para las infecciones por espiroquetas.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental y clínica de fetotoxicidad asociada a las tetraciclinas y que no se dispone de estudios adecuados que demuestren plenamente la seguridad de la doxiciclina en mujeres embarazadas, se recomienda evitar su uso durante la gestación. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que la doxiciclina se distribuye en la leche materna y que no se dispone de información sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, sumado al riesgo potencial de coloración dental permanente y de trastornos del desarrollo esquelético asociado al uso de tetraciclinas en niños, se debe decidir entre discontinuar la



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

medicación o el amamantamiento sopesando los beneficios a la madre derivados de la terapia y los riesgos que supone para el neonato la interrupción temporal o definitiva de la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No existen evidencias que sugieran que doxiciclina pueda afectar estas capacidades.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la doxiciclina, a otras tetraciclinas y a los excipientes de la formulación.

Niños menores de 12 años.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación aguda con doxiciclina.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) de dosis muy elevadas se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. La diálisis es inefectiva para remover el fármaco absorbido.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

Durante el tratamiento evite la exposición al sol por el riesgo de fotosensibilización.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula

Niños menores de 12 años. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2017