

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DOXITHAL RS****CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA MODIFICADA 40 mg****FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL****DOXITHAL RS^{MA}
DOXICICLINA****Cápsulas con microgránulos de liberación modificada prolongada 40 mg**

INSTITUCIÓN SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
19 NOV 2012	
N° Ref.:	REF322531/11
N° Registro:	F-19670/12
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

COMPOSICIÓN:

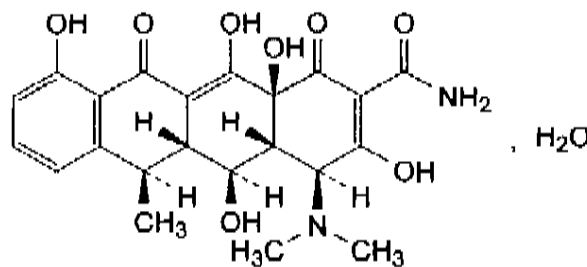
Cada cápsula con microgránulos de liberación prolongada modificada contiene:

Mezcla Microgránulos Doxiciclina monohidrato 227,30 mg

(Equivalente a 30 mg de Doxiciclina de liberación inmediata y 10 mg Doxiciclina de liberación retardada)

Doxiciclina-40 mg

Excipientes c.s.: ~~celulosa microcristalina pH 101, pevidona K30, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, aceite de ricino, gelatina, colorante FD&C amarillo N°.~~ Según fórmula aprobada en Resolución de Registro.

ESTRUCTURA QUÍMICA:**FORMULA MOLECULAR DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

Nombre químico: (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(Dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracene-2-carboxamide monohydrate.

FORMULA EMPIRICA: C₂₂H₂₄N₂O₈ * H₂O

PESO MOLECULAR: 462,5 g/mol

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DOXITHAL RS

CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg

FORMA FARMACÉUTICA: Capsulas de liberación modificada

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA: La Doxiciclina es un fármaco antibacteriano miembro de la familia de las tetraciclinas. Las concentraciones plasmáticas de Doxiciclina alcanzadas con doxiciclina durante la administración son inferiores a la concentración requerida para el tratamiento de enfermedades bacterianas.

Código ATC: D06AAJ01AA02

Clasificación Farmacológica: Antibacteriano de Uso Sistémico

INDICACIONES

Doxiciclina está indicado para el tratamiento de lesiones inflamatorias solamente (pápulas y pústulas) de rosácea en pacientes adultos. No se demostró un efecto significativo para el eritema generalizado (enrojecimiento) de la rosácea. ~~doxiciclina no ha sido evaluado para el tratamiento de los componentes eritematosos, telangiectásicos de la rosácea. No se ha determinado la eficacia de doxiciclina más allá de 16 semanas y la seguridad más allá de los 9 meses.~~

~~No se ha evaluado la formulación de la Doxiciclina en el tratamiento o prevención de infecciones. No debe utilizarse doxiciclina para el tratamiento de infecciones bacterianas, para proporcionar profilaxis antibacteriana, o para reducir el número o eliminar los microorganismos asociados con cualquier enfermedad bacteriana.~~

~~Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco así como mantener la eficacia de otros fármacos antibacterianos, doxiciclina debe utilizarse como se indica.~~

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Farmacodinamia

El mecanismo de acción de Doxiciclina en la rosácea es desconocido.

Las tetraciclinas son fundamentalmente bacteriostáticas y se piensa que ejercen su efecto antimicrobiano mediante la inhibición de la síntesis de las proteínas.

Las tetraciclinas, incluyendo la doxiciclina, tienen un espectro de actividad antimicrobiana similar contra una amplia variedad de microorganismos Gram positivos y Gram negativos. Es común la resistencia cruzada de estos gérmenes a las tetraciclinas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DOXITHAL RS****CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg****Farmacocinética**

Absorción: La administración concomitante con comida de alto contenido calórico, alto contenido de grasa y proteínas que incluya productos lácteos, resulta en una disminución en el índice y grado de absorción (C_{max} y AUC), comparado con la dosis bajo condiciones de ayuno. Esta disminución en la exposición sistémica puede ser clínicamente significativa, y por lo tanto si doxiciclina es tomado cerca de la hora de las comidas, se recomienda que se tome una hora antes o dos horas después de las comidas.

Distribución: La distribución de Doxiciclina es superior al 90%, ligada a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: No se han identificado los principales metabolitos de la Doxiciclina. Sin embargo, los inductores de enzimas tales como los barbitúricos, carbamazepina y fenitoína reducen la vida media de la Doxiciclina.

Eliminación: La Doxiciclina se excreta en la orina y en las heces como fármaco inalterado. Se ha informado que entre un 29% y un 55,4% de la dosis administrada puede ser hallado en la orina después de 72 horas después de su administración. La vida media terminal promedio es de 21,2 horas en sujetos que recibieron una dosis única de DOXICICLINA.

Poblaciones especiales:

Geriátricos: No se ha evaluado la farmacocinética de la Doxiciclina en pacientes geriátricos.

Pediátricos: No se ha evaluado la farmacocinética de la Doxiciclina en pacientes pediátricos.

(Véase sección Advertencias).

Género: Si bien las mujeres tienen una mayor C_{max} y AUC que los varones, estas diferencias se cree que son debido a las diferencias en el peso corporal / masa corporal magra.

Raza: No se han evaluado las diferencias en la farmacocinética entre grupos étnicos.

Insuficiencia renal: No se han observado diferencias significativas en la vida media de la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DOXITHAL RS

CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg

Doxiciclina en plasma en pacientes con deterioro normal o grave de la función renal. La hemodiálisis no altera la vida media de la Doxiciclina en plasma.

Insuficiencia hepática: No se ha evaluado la farmacocinética de la Doxiciclina en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia gástrica: La biodisponibilidad de la Doxiciclina se reduce a pH alto. Esta biodisponibilidad reducida puede ser clínicamente significativa en pacientes con gastrectomía, cirugía de by pass gástrico o que de otra manera son considerados aclorhídricos.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en personas que han presentado hipersensibilidad a la Doxiciclina o a alguna de las otras tetraciclinas.

ADVERTENCIAS:

Efectos teratogénicos

1) La Doxiciclina al igual que otros antibióticos de la familia de las tetraciclinas, puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada. Si se utiliza alguna tetraciclina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando estos fármacos, la paciente debe ser informada sobre los potenciales peligros para el feto y el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Doxiciclina no debe utilizarse durante el embarazo (Véase Precauciones: Embarazo).

2) El uso de fármacos de la familia de las tetraciclinas durante el desarrollo dental (última mitad del embarazo, lactancia e infancia hasta los 8 años) puede causar decoloración permanente en los dientes (amarillo-gris-marrón). Esta reacción adversa es más común durante el uso a largo plazo del fármaco, pero se ha observado después de tratamientos repetidos de corta duración.

También se informó sobre hipoplasia del esmalte. Por lo tanto, los fármacos con tetraciclina no deben utilizarse durante el desarrollo dental salvo que otros fármacos no sean eficaces o estén contraindicados.

3) Todas las tetraciclinas forman un complejo estable de calcio en cualquier formación de tejido óseo. Se ha observado una disminución en el índice de crecimiento del peroné en humanos nacidos prematuramente que reciben tetraciclina oral en dosis de 25 mg/kg cada 6 horas. Se observó que esta reacción era reversible al discontinuar el fármaco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DOXITHAL RS****CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg**

Los resultados de los estudios en animales indican que las tetraciclinas atraviesan la placenta, y se encuentran en los tejidos fetales y puede causar el retraso del desarrollo esquelético en el feto en desarrollo. Se han observado pruebas de embriotoxicidad en los animales tratados al principio del embarazo (Véase Precauciones: embarazo).

Gastrointestinales:

Se ha informado sobre colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos y puede fluctuar de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea tras la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir sobrecrecimiento de clostridios. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium*

difficile es una causa primaria de "colitis asociada a antibióticos".

Si se ha determinado un diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se deben iniciar medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa generalmente responden a la discontinuación del fármaco solamente. En casos moderados a graves, se debe considerar el tratamiento con líquidos y electrolitos, suplementación proteica y tratamiento con un fármaco antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis por *Clostridium difficile*.

Metabólicos:

La acción antianabólica de las tetraciclinas puede provocar un aumento en el BUN (por sus siglas en inglés: nitrógeno ureico en sangre). Si bien esto no es un problema en aquellos pacientes con función renal normal, en pacientes con un deterioro de la función renal, los niveles séricos elevados de los antibióticos de la familia de las tetraciclinas pueden llevar a

azotemia, hiperfosfatemia y acidosis. Si existe una insuficiencia renal, incluso la dosis habitual oral o parental puede llevar a acumulaciones excesivas sistémicas del fármaco y a la posible toxicidad hepática. Bajo tales condiciones, se indican dosis totales inferiores a las habituales, y si se prolonga la terapia, las determinaciones del nivel sérico del fármaco pueden ser aconsejables.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DOXITHAL RS****CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg****Fotosensibilidad:**

Se ha observado fotosensibilidad manifestada por quemadura solar exagerada en algunos individuos que toman tetraciclinas. Aunque esto no se observó durante la duración de los estudios clínicos con doxiciclina, los pacientes deben minimizar o evitar la exposición a la luz solar natural o artificial (camas solares o tratamiento UV/B) mientras utiliza doxiciclina. Si los pacientes tienen que estar al aire libre durante el uso de doxiciclina, se recomienda el uso de ropa holgada para proteger la piel de la exposición y discutir con el médico sobre otras medidas de protección contra el sol. El tratamiento debe interrumpirse ante la primera evidencia de quemadura.

PRECAUCIONES:**Generales**

No se ha determinado la seguridad de doxiciclina más allá de los 9 meses.

Al igual que con otros preparados antibióticos, el uso de doxiciclina puede resultar en un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce superinfección, se debe interrumpir el uso de doxiciclina y se debe instituir una terapia apropiada. Aunque no se observaron en los ensayos clínicos con doxiciclina, el uso de tetraciclinas puede incrementar la incidencia de candidiasis vaginal.

Se debe utilizar doxiciclina con precaución en pacientes con antecedentes de o predisposición a la candidiasis.

Se puede desarrollar la resistencia bacteriana a las tetraciclinas en los pacientes con Doxiciclina. Debido al potencial de las bacterias resistentes al fármaco a desarrollarse durante el uso de Doxiciclina, debería utilizarse solamente como se indica.

Embarazo

Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría D (Véase Advertencias). Los resultados de los estudios en animales indican que la Doxiciclina atraviesa la placenta y se encuentra en los tejidos fetales.

Efectos no-teratogénicos. (Véase Advertencias).

Lactancia:

Las tetraciclinas se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes con Doxiciclina, no se recomienda el uso de Doxiciclina en madres que amamantan. (Véase Advertencias).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DOXITHAL RS****CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg****Uso Pediátrico:**

Se recomienda no utilizar Doxiciclina en lactantes y niños menores de 8 años. (Véase Advertencias). No se ha estudiado sobre la seguridad y eficacia de Doxiciclina en niños, por lo tanto no se recomienda su uso.

Síndromes autoinmunes:

Se han asociado las tetraciclinas con el desarrollo de síndromes autoinmunes. Los síntomas pueden manifestarse con fiebre, erupción cutánea, artralgia y malestar. En los pacientes sintomáticos, se deben realizar pruebas de función hepática, ANA, CBC y otras pruebas para evaluar a los pacientes. Se debe discontinuar de inmediato el uso de todos los fármacos de la familia de las tetraciclinas.

Hiperpigmentación del tejido:

Los antibióticos de la familia de las tetraciclinas son conocidos por causar hiperpigmentación.

El tratamiento con tetraciclina puede inducir la hiperpigmentación en muchos órganos, incluyendo uñas, huesos, piel, ojos, tiroides, tejido visceral, cavidad oral (dientes, mucosa, hueso alveolar), esclerótica y válvulas cardíacas. Se ha informado pigmentación cutánea y oral independientemente del tiempo o cantidad de administración de fármaco, mientras que se informó sobre otra pigmentación debido a la administración prolongada. La pigmentación de la piel incluye pigmentación difusa así como en sitios de cicatrices o lesiones.

Pseudo-tumor cerebral:

Se han registrado protuberancias en la fontanela en niños e hipertensión intracraneal en adultos. Estas condiciones desaparecen cuando el fármaco es discontinuado.

Pruebas de laboratorio:

Se deben realizar evaluaciones periódicas de laboratorio de los sistemas orgánicos, incluyendo hematopoyéticos, renales y hepáticos. Deben realizarse pruebas adecuadas para los síndromes autoinmunes como se indica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DOXITHAL RS

CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg

INTERACCIONES:

1. Dado que las tetraciclinas han demostrado disminuir la actividad de protrombina de plasma, los pacientes que están en terapia anticoagulante pueden requerir un ajuste para disminuir la dosis de anticoagulante.
 2. Debido a que los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con la acción bactericida de la penicilina, se recomienda evitar administrar antibióticos tetracíclicos junto con penicilina.
 3. Se ha informado que el uso concomitante de tetraciclina y metoxiflorano resulta en toxicidad renal fatal.
 4. La absorción de las tetraciclinas se ve afectada por el subsalicilato de bismuto, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos que contengan aluminio, calcio o magnesio y preparaciones que contengan hierro.
 5. La Doxiciclina puede interferir con la eficacia de anticonceptivos orales de dosis bajas. Para evitar la falla de los anticonceptivos, se recomienda a las mujeres utilizar una segunda forma de anticonceptivos durante el tratamiento con Doxiciclina.
 6. Se han informado casos de pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna) asociados con el uso concomitante de isotretinoína y tetraciclinas. Dado que tanto los retinoides orales, incluido el tratamiento con isotretinoína y acitretina, las tetraciclinas y, sobre todo la minociclina, pueden causar un incremento de la presión intercraneal, el uso concomitante de un retinoide oral y tetraciclina debe evitarse.
- Pruebas de interacciones Medicamentosas/Laboratorio: Pueden ocurrir falsas elevaciones de los niveles de catecolaminas en orina debido a la interferencia con la prueba de fluorescencia.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones Adversas de Tetraciclinas: Las siguientes reacciones adversas se han observado en pacientes que reciben tetraciclinas, en dosis antimicrobianas elevadas: Gastrointestinal: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, glositis, disfagia, enterocolitis y lesiones inflamatorias (con candidiasis vaginal) en la región anogenital. Hepatotoxicidad raramente informado. Se han informado excepcionales casos de esofagitis y ulceraciones esofágicas en pacientes que recibieron la cápsula del fármaco de clase tetraciclina. La mayoría de los pacientes con esofagitis y/o ulceración esofágica tomó la medicación inmediatamente antes de acostarse.
(Véase Posología y Forma de Administración).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DOXITHAL RS****CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg**

Piel: Erupciones maculopapulares y eritematosas. Se ha informado sobre dermatitis exfoliativa, pero es poco común. Fotosensibilidad (Véase Advertencias).

Toxicidad renal: Se ha informado un aumento de BUN y aparentemente se relaciona con la dosis. (Véase Advertencias).

Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, edema angioneurótico, anafilaxis, púrpura anafilactoide y pericarditis.

Sangre: Se ha informado sobre anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia.

Síndromes autoinmunes: Síndrome de lupus inducido por los fármacos, hepatitis autoinmune, vasculitis y enfermedad del suero han sido observados con antibióticos de clase tetraciclina, incluyendo Doxiciclina. Se pueden manifestar por síntomas como atralgia, fiebre, erupción cutánea, y malestar.

POSOLOGÍA:

La dosificación de Doxiciclina difiere de la de Doxiciclina para el tratamiento de infecciones. El exceso respecto de la dosis recomendada puede resultar en una incidencia aumentada de los efectos colaterales incluyendo el desarrollo de microorganismos resistentes.

Una cápsula de Doxiciclina (40 mg) debe tomarse una vez al día por la mañana con el estómago vacío, preferiblemente al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. No se ha determinado la eficacia más allá de las 16 semanas y la seguridad más allá de los 9 meses.

Se recomienda la administración de cantidades adecuadas de líquido (1 vaso grande de 200 mL de agua) junto con las cápsulas para ~~lavar la cápsula~~ reducir el riesgo de irritación esofágica y ulceración y dejar transcurrir 1 hora antes de recostarse o acostarse para dormir. (Véase Reacciones

Adversas).

SOBREDOSIFICACIÓN:

En caso de sobredosis, suspender la medicación, tratar sintomáticamente e instaurar medidas de apoyo. La diálisis no altera la vida media en plasma y, por lo tanto, no sería beneficioso el tratamiento de casos de sobredosis.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF. RF322531/11

RE. ISP N° F-19670/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DOXITHAL RS

CAPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 40 mg

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Mantenga en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION

Envase conteniendo XX capsulas de liberación modificada.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**