

Disclaimer:

The English language text below is provided by Specific Pharma a/s as guidance for healthcare personnel for a better understanding of the original foreign language product information. Specific Pharma a/s cannot be held responsible for any inaccuracies in or misuse of the translation. The translation is for healthcare personnel use only.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vibracin 10 mg/ml oral suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL contains 10 mg of doxycycline (as hyclate).

Each 2.5 mL contains 25 mg of doxycycline (as hyclate).

Each 5 mL contains 50 mg of doxycycline (as hyclate).

Excipients with known effect:

Each mL of oral suspension contains 1.5 mg of sodium metabisulphite (E-223), 0.172 mg of butyl parahydroxybenzoate, 0.094 mg of propyl parahydroxybenzoate (E-217), 714.286 mg of sorbitol (E-420) and 0.587 mg of ethanol (approximately).

Each 2.5 mL of oral suspension contains 3.75 mg of sodium metabisulphite (E-223), 0.43 mg of butyl parahydroxybenzoate, 0.94 mg of propyl parahydroxybenzoate (E-217), 1785.715 mg of sorbitol (E-420) and 1.4675 mg of ethanol.

Each 5 mL of oral suspension contains 7.5 mg of sodium metabisulphite (E-223), 0.86 mg of butyl parahydroxybenzoate, 0.47 mg of Propyl parahydroxybenzoate (E-217), 3571.43 mg of sorbitol (E-420) and 2.935 mg of ethanol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral suspension.

Homogeneous red-coloured suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

Vibracin has the following indications:

- Treatment of the following infections caused by susceptible microorganisms (see sections 4.4 and 5.1):
 - Atypical pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*.
 - Psittacosis.
 - Uncomplicated non-gonococcal urethritis, cervicitis and proctitis.
 - Lymphogranuloma venereum.
 - Granuloma inguinale (donovanosis).
 - Pelvic inflammatory disease.

- Primary and secondary syphilis, as well as late and latent syphilis in patients allergic to penicillin.
 - Acute epididymo-orchitis.
 - Trachoma.
 - Inclusion conjunctivitis. May be treated with oral doxycycline alone, or in combination with topical medicinal products.
 - Infections caused by rickettsias such as Rocky Mountain spotted fever, Mediterranean fever, typhus (endemic and scrub typhus) and Q-fever.
 - Brucellosis (in combination with streptomycin).
 - Cholera.
 - Lyme Disease (early stages 1 and 2).
 - Recurring lice and tick-borne fevers.
 - Malaria caused by chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*.
- **Alternative treatment** in the following pathologies: anthrax (cutaneous, intestinal or pulmonary), tularaemia, listeriosis, bartonellosis actinomycosis.
- **Adjunctive** therapy for severe acne vulgaris.
- **Prophylaxis** for:
- Malaria caused by *Plasmodium falciparum* in mefloquine-resistant areas, or where other antimalarial agents cannot be used in chloroquine-resistant areas.
 - Post-exposure prophylaxis for *Bacillus anthracis*, as an alternative treatment to quinolones.

Official recommendations should be considered regarding the correct use of antibacterial agents.

4.2. Posology and method of administration

Posology

Adults

The usual dose of doxycycline for adults is 200 mg on the first day of treatment (administered as a single daily dose or 100 mg every 12 hours) followed by a maintenance dose of 100 mg/day (administered as a single daily dose or 50 mg every 12 hours). For the treatment of more severe infections (particularly chronic infections of the urinary tract), 200 mg should be given daily throughout the treatment period. Therapy generally should be continued for at least 24-48 hours after symptoms and fever have subsided.

In general, the duration of the treatment should be determined according to the type of infection and the patient response, and should be as short as possible.

Specific dose guidelines in adults:

Indication	Dosage	Duration of treatment
Uncomplicated non-gonococcal urethritis, cervicitis and proctitis	100 mg every 12 hours. An appropriate spectrum antimicrobial should be administered, preferably as a single dose, see section 4.4.	For a minimum of 7 days.
Lymphogranuloma venereum Granuloma inguinale (donovanosis)	100 mg every 12 hours.	For a minimum of 21 days



Pelvic inflammatory disease	<i>Outpatients:</i> 100 mg of doxycycline every 12 hours together with an appropriate cephalosporin or other type of third-generation cephalosporin	For 14 days.
	administered parenterally, in addition to a single dose of 1 g probenecid administered by	
Syphilis in patients allergic to penicillin, except for pregnant women (see section 4.6)	100 mg of doxycycline every 12 hours.	For 2 weeks. In the case of late and latent syphilis, if the duration of the infection is known to have been over a year, the duration of the treatment must be 4 weeks.
Acute epididymo-orchitis	100 mg every 12 hours together with an appropriate spectrum cephalosporin in single dose.	For 10 days.
Brucellosis	100 mg of doxycycline every 12 hours.	For 6 weeks. Along with intramuscularly-administered streptomycin for 2-3 weeks.
Cholera	300 mg of doxycycline	Single dose
Lyme Disease (early stages 1 and 2)	100 mg of doxycycline taken orally every 12 hours.	For 10-60 days, depending on the clinical signs and symptoms and the response.
Recurring lice and tick-borne fevers	100 mg or 200 mg according to severity, or,	Single dose.
	Alternatively, in the case of recurrent tick-borne fever, 100 mg of doxycycline can be administered every 12 hours.	For 7 days as an alternative to reduce the risk of persistence or relapse of tick-borne fever.
Treatment of malaria caused by <i>P. falciparum</i> resistant to chloroquine	200 mg of doxycycline daily. ⁽¹⁾	For at least 7 days.
Treatment of cutaneous, intestinal or pulmonary anthrax	100 mg of doxycycline every 12 hours initially intravenously and continue with the same dose orally, as appropriate.	The duration of treatment should be 60 days, except in the case of cutaneous anthrax without systemic involvement, in which case reducing the duration of treatment to 7–10 days may be considered.
Severe acne vulgaris	50-100 mg of doxycycline a day.	For 12 weeks.

(1) Due to the potential severity of the infection, a rapid-acting anti-malarial agent such as quinine should always be given in conjunction with doxycycline. Quinine dosage recommendations vary in different geographic areas.

Indication	Dosage	Duration of treatment
Malaria prophylaxis	100 mg of doxycycline daily.	Prophylaxis should begin 1–2 days before travel to endemic areas. Prophylaxis should be continued daily during travel in the endemic area and for 4 weeks after

		leaving the endemic area.
<i>Bacillus anthracis</i> post-exposure prophylaxis	100 mg of doxycycline every 12 hours.	For 60 days.

Patients with impaired hepatic function

Doxycycline should be administered with caution to patients with hepatic impairment (see sections 4.4. and 5.2.).

Patients with renal impairment

Unlike other tetracyclines, doxycycline does not require any dosage adjustment in patients with impaired renal function (see section 4.4).

Elderly patients

No dosage adjustment is necessary.

Paediatric population

Children under 8 years of age

Vibracin is not recommended for use in children \leq 8 years of age (see section 4.4).

Children over 8 years of age

Children \leq 45 kg of body weight

A loading dose of 4.4 mg/kg the first day of treatment, given in a single daily dose or divided into two doses every 12 hours, followed by a maintenance dose of 2.2 mg/kg given in a single dose or divided into twice daily doses for the days following is recommended. For more severe infections, a maintenance dose of up to 4.4 mg/kg body weight may be administered.

Treatment of cutaneous, intestinal or pulmonary anthrax: 2.2 mg/kg every 12 hours, initially intravenously and continue with the same dose orally twice a day for 60 days. The duration of treatment should be 60 days, except in the case of cutaneous anthrax without systemic involvement, in which case reducing the duration of treatment to 7–10 days may be considered. In the case of pulmonary anthrax, the use of two antibiotics concomitantly should be considered (see section 4.4).

Post-exposure prophylaxis for *Bacillus anthracis*: the dose is identical to that recommended above, including the duration.

Malaria prophylaxis: 2 mg/kg administered in a single daily dose without exceeding the adult dosage. Prophylaxis should begin 1–2 days before travel to endemic areas, continued daily during travel in the endemic area, and for 4 weeks after the traveller leaves the endemic area.

Children $>$ 45 kg of body weight

Should follow the dosage recommendations for adults.

There is another presentation in the form of tablets, which may be more suitable depending on the dosage and the patient.

Method of administration

Orally

Shake the bottle before each use.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to other tetracyclines, or to any of the excipients listed in section 6.1.

The concurrent use of tetracyclines, including doxycycline, with methoxyflurane is contraindicated, as it has been reported to result in fatal renal toxicity (see section 4.5).

4.4. Special warnings and precautions for use

Benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) has been associated with the use of tetracyclines, including doxycycline. Benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) is usually transient, however, cases of permanent visual loss secondary to benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) have been reported with tetracyclines including doxycycline. If visual disturbance occurs during treatment, immediate ophthalmologic evaluation is warranted. Since intracranial pressure can remain elevated for weeks after the medication has been discontinued, patients should be monitored until it stabilises. Concomitant use of isotretinoin and doxycycline should be avoided because isotretinoin is known to cause benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) (see section 4.8).

Treatment with antibacterial agents can alter the normal flora of the colon, leading to overgrowth of non-susceptible microorganisms. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including doxycycline, and may range in severity from mild diarrhoea to fatal colitis. It may occur during treatment or weeks after its completion. Mild cases usually respond to discontinuation of treatment. Moderate to severe cases may also require treatment with fluid and electrolyte replacement and treatment with an antibiotic clinically effective against *Clostridium difficile*. Anticholinergics and antiperistaltics may aggravate the patient's condition.

Clostridium difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Some hypotoxin-producing strains of *Clostridium difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who experience diarrhoea following the use of antibacterial medications. A careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur up to two months after the administration of antibacterial agents.

As with all tetracyclines, cases of oesophagitis and oesophageal ulcerations have been reported in patients in treatment with capsule and tablet forms. Most of these patients took the medication immediately before going to bed. Therefore, it is important to strictly adhere to the recommendations on how to administer the medicinal product (see sections 4.2 and 4.8).

Unlike other tetracyclines, doxycycline does not require any dosage adjustment in patients with impaired renal function since it is eliminated through the gastrointestinal tract.

In long-term therapy, periodic haematological, renal and hepatic function studies should be performed.

Photosensitivity reactions manifested by sunburn have been observed in some individuals taking tetracyclines, including doxycycline. Therefore, patients should be advised to avoid prolonged exposure to sunlight or ultraviolet light and to use full-spectrum sunscreens during doxycycline treatment. Discontinuation of treatment should be considered should signs of phototoxicity (e.g. appearance of cutaneous erythema, etc.) appear.

In the event that doxycycline is used to treat Group A beta-haemolytic streptococci infections, therapy should be continued for 10 days to prevent the development of rheumatic fever or glomerulonephritis.

In patients with sexually transmitted diseases, it is common for several diseases to coexist, and syphilis should be ruled out by appropriate diagnostic procedures, including a dark field examination. In such cases, blood serology tests should be performed monthly for at least 4 months.

Antibiotic use may occasionally result in the overgrowth of non-sensitive microorganisms, including fungi. Maintaining a permanent observation of the patient is essential. If a resistant microorganism appears, the antibiotic will be discontinued and the appropriate treatment administered.

In the case of non-gonococcal infections and given the high frequency with which *C. trachomatis* is associated with *N. gonorrhoeae*, an appropriate spectrum antimicrobial should be administered against the latter, preferably in a single-dose regimen (e.g., single dose of ceftriaxone for the treatment of male urethritis or cervicitis or urethral syndrome in women).

Some patients with spirochetes infections may experience a Jarisch-Herxheimer reaction shortly after doxycycline treatment is started. Patients should be reassured that this is usually a consequence of antibiotic treatment of spirochetes infections and is spontaneously resolved.

Interactions with laboratory tests:

False positives in urinary catecholamine levels may occur due to interference with the fluorescence test.

Paediatric population

As with other tetracyclines, doxycycline forms a stable calcium complex in any bone-forming tissue. A decrease in fibula growth rate has been observed in premature infants given oral tetracycline in doses of 25 mg/kg every six hours. This reaction was found to be reversible when the medication was discontinued.

The use of medicinal products of the tetracycline class during tooth development (last half of pregnancy, infancy and childhood to the age of 8 years) may cause permanent discoloration of the teeth (from grey-brown to yellow). This adverse reaction is more common during long-term use of the medications, but it has been observed following repeated short-term courses. Enamel hypoplasia has also been reported. Therefore, doxycycline should not be used in these patient groups unless no alternative therapies are available.

Warnings about excipients

Vibracin oral suspension contains sodium metabisulphite (E-223), propyl parahydroxybenzoate (E- 217), butyl parahydroxybenzoate, sorbitol (E-420) and ethanol.

It can produce severe allergic reactions and bronchospasms due to its sodium metabisulphite content.

It can also cause allergic reactions (possibly delayed) due to its propyl parahydroxybenzoate and butyl parahydroxybenzoate content.

This medicinal product contains sorbitol. Patients with hereditary intolerance to fructose must not take this medicinal product.

This medicinal product contains 5.87% of ethanol (alcohol), which corresponds to a quantity of 0.587 mg for each mL of the oral suspension.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Penicillin:

Bacteriostatic antibiotics, including doxycycline, may interfere with the bactericidal action of penicillin. Therefore, the concomitant use of doxycycline and penicillin should be avoided.

Oral Contraceptives (OCs):

Concurrent use of tetracyclines and oral contraceptives may render the latter less effective.

Anticoagulants:

There have been reports of prolonged prothrombin time in patients in patients in concomitant therapy with warfarin and doxycycline. Because tetracyclines have been shown to depress plasma prothrombin activity, patients who are on anticoagulant therapy may require downward adjustment of their oral anticoagulant dosage when administered concomitantly with doxycycline.

Antacids:

Absorption of tetracyclines may be impaired by antacids containing aluminium, calcium, or magnesium, or other medicinal products containing these cations, as well as preparations containing iron and bismuth salt preparations. Therefore, the concomitant use of doxycycline with these preparations should be avoided.

Alcohol:

It has been observed that the administration of alcohol increases the elimination half-life of doxycycline.

Anticonvulsants and barbiturates:

Carbamazepine, phenytoin and barbiturates decrease the elimination half-life of doxycycline.

Methoxyflurane:

The concurrent use of tetracyclines and methoxyflurane has been reported to result in fatal renal toxicity (see section 4.3).

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no clinical data on the use of doxycycline in pregnant women.

Animal studies have demonstrated toxicity for reproduction (see section 5.3). Unless the woman's clinical situation requires treatment with doxycycline, it should not be used during pregnancy.

Doxycycline interacts with oral contraceptives. Therefore, women of childbearing age should use contraceptive methods during treatment.

Breast-feeding

Breastfeeding should be discontinued during treatment with this medication, as tetracyclines, including doxycycline, have been found to be excreted in breast milk.

Fertility

There are no clinical data on the effects of doxycycline on fertility.

Animal studies do not indicate effects on female fertility. Effects on male fertility have not been studied (see section 5.3).

4.7. Effects on ability to drive and use machines

No studies have been conducted on the effects on the ability to drive and use machines. There are no data suggesting that doxycycline may affect these capabilities.

4.8. Undesirable effects

The following undesirable effects have been observed in patients receiving tetracyclines, including doxycycline. They have been grouped following the classification by system organ class established by the MedDRA Convention. Within each frequency they have been ordered in descending order based on their clinical significance. Frequencies have been defined as: Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), Very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

Table of undesirable effects

System organ class	Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Uncommon $\geq 1/1000$ to $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ to $< 1/1000$	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Blood and lymphatic system disorders			Haemolytic anaemia Neutropenia Thrombocytopenia Eosinophilia	
Immune system disorders	Anaphylactic reactions (including angioneurotic oedema, exacerbation of systemic lupus erythematosus, pericarditis, hypersensitivity, serum sickness, Schönlein-Henoch purpura, hypotension, dyspnoea, tachycardia, peripheral oedema and urticaria)		Reaction to the medicinal product with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	Jarisch-Herxheimer reaction (see section 4.4)
Endocrine disorders			Brown-black microscopic discoloration of the thyroid gland	
Metabolism and nutrition disorders			Decreased appetite	
Nervous system	Headache		Benign intracranial	

disorders			hypertension (pseudotumor cerebri) Fontanelle bulging	
Ear and labyrinth disorders			Tinnitus	
Vascular disorders			Flushing	
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting	Dyspepsia (heartburn/ gastritis)	Pseudomembranous colitis Diarrhoea due to <i>Clostridium difficile</i> Oesophageal ulceration Oesophagitis Enterocolitis Inflammatory lesions (with fungal overgrowth) in the anogenital region Dysphagia Abdominal pain Diarrhoea	
Hepatobiliary disorders			Hepatotoxicity Hepatitis Abnormal hepatic function	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Photosensitivity reaction Rash including maculopapular and erythematous rashes		Toxic epidermal necrolysis Stevens Johnson syndrome Erythema multiforme Exfoliative dermatitis Photo-onycholysis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Arthralgia Myalgia	
Renal and urinary disorders			Increased blood urea	

CIOMS III Categories: Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ($\geq 1\%$ and $< 10\%$), Uncommon $\geq 1/1000$ to $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$), Rare $\geq 1/10000$ to $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use:
<https://www.notificaram.es>.

4.9. Overdose

In the event of overdose, discontinue administration, treat symptomatically and institute supportive measures.

Peritoneal dialysis does not alter serum half-life and thus would not be of benefit in treating cases of overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antibacterials for systematic use, tetracyclines, doxycycline. ATC code: J01AA02.

Mechanism of action

Doxycycline is primarily bacteriostatic and is thought to exert its antimicrobial effects by the inhibition of protein synthesis.

Mechanism of resistance

The development of resistance to tetracyclines is due to the fact that they prevent the accumulation of the antibiotic within the cell, by either reducing the influx or increasing the ability of the cell to efflux the antibiotic.

Resistance is often plasmid-mediated and can be induced.

There is cross-resistance among different tetracyclines.

Cut-off values

No specific EUCAST cut-off values have been defined for doxycycline because sufficient information is not available at this time.

Sensitivity

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and in time for selected species, and it is desirable to obtain local information on resistance, particularly when treating severe infections. The information provided below is only an approximate guide to the likelihood that microorganisms will be sensitive to doxycycline.

Frequently susceptible microorganisms

Gram-positive aerobes

Actinomyces spp.
Bacillus anthracis

Gram-negative aerobes

Bartonella bacilliformis
Brucella spp.
Klebsiella granulomatis
Francisella tularensis
Vibrio cholerae

Anaerobes

Propionibacterium acnes

Other microorganisms

Borrelia burgdorferi

Chlamydia spp.*

Coxiella burnetti

*Mycoplasma pneumoniae**

Plasmodium falciparum

Rickettsias spp.*

*Treponema pallidum**

Ureaplasma urealyticum

Intrinsically resistant microorganisms**Gram-negative aerobes**

Acinetobacter spp.

Neisseria gonorrhoeae

Proteus spp.

Pseudomonas spp.

Legionella pneumophila

* Doxycycline has been shown to be clinically effective against the susceptible isolates of these microorganisms, in the indications described in section 4.1.

5.2. Pharmacokinetic propertiesAbsorption

Following oral administration, doxycycline is almost completely absorbed (over 90% of the dose) from the upper part of the small intestine.

C_{max} is reached in 1–2 hours. Following administration of a 200 mg dose, mean C_{max} in healthy volunteers is 2.6 µg/ml of doxycycline at two hours, decreasing to 1.45 µg/ml at 24 hours.

Studies conducted to date indicate that the absorption of doxycycline, unlike other tetracyclines, is not significantly influenced by simultaneous ingestion of food or milk.

Distribution

The serum protein binding of doxycycline is 80-90%.

Doxycycline is rapidly distributed through the entire organism. It has a wide volume of distribution. The apparent volume of distribution for doxycycline is approximately 0.75 l/kg. The passage through the blood-brain barrier in the case of meningitis is relatively low. A high biliary concentration and good tissue diffusion are reached particularly in the liver, kidneys, lung, spleen, bones, and genital organs.

The serum half-life in healthy volunteers is approximately 16 ± 6 hours. In patients with altered renal function, the half-life may be slightly lengthened. In those with hepatic dysfunction, the serum half-life may be further prolonged.

Biotransformation/Elimination

Only a small part of doxycycline is metabolised (≤ 10% of the dose). It is primarily excreted via the intestine (transintestinal secretion and via the bile) and another part (30-55%) via the kidneys.

Excretion of doxycycline by the kidney is about 40% at 72 hours in individuals with normal function (creatinine clearance approximately 75 mL/min.).

This percentage excretion may fall as low as 1–5%/72 hours in individuals with severe renal insufficiency (creatinine clearance below 10 mL/min.). Studies have shown no significant difference in serum half-life of doxycycline (range: 18–22 hours) in individuals with normal and severely impaired renal function.

5.3. Preclinical safety data

Results of animal studies indicate that tetracyclines cross the placenta, are found in foetal tissues, and can have toxic effects on the developing foetus (often related to retardation of skeletal development). Evidence of embryotoxicity has also been observed in animals treated in the early stages in pregnancy.

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of doxycycline have not been conducted. However, there has been evidence of oncogenic activity in rats in studies with the related antibacterial medications, oxytetracycline (adrenal and pituitary tumours), and minocycline (thyroid tumours).

Likewise, although mutagenicity studies of doxycycline have not been conducted, positive results in *in vitro* mammalian cell assays have been reported for related antibacterial medications (tetracycline, oxytetracycline).

Doxycycline administered orally at dosage levels as high as 250 mg/kg/day had no apparent effect on the fertility of female rats. The effect on male fertility has not been studied.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Sodium saccharin,
sodium hydroxide (E-524),
calcium chloride dihydrate,
antifoam AF,
Nipasol (containing propyl parahydroxybenzoate, E217)
erythrosine (E127),
Carmine red (cochineal) (E120),
sodium metabisulphite (E223),
butyl parahydroxybenzoate,
povidone,
veegum K,
sorbitol (E420),
glycerol (E422),
raspberry essence (containing ethanol),
apple flavour (containing ethanol),
purified water.

6.2. Incompatibilities

None known.

6.3. Shelf life

4 years.

6.4. Special precautions for storage

Store below 30°C. Store in the original packaging.

6.5. Nature and contents of container

It is packed in an amber glass bottle, sealed with an aluminium cap. Each vial contains 60 mL of suspension.

A dosing spoon is included for 2.5 and 5 mL to measure the exact dose of suspension to be taken.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Method(s) of administration

Shake the bottle before use. The result is a homogeneous red and particle-free suspension.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

HOSPIRA INVICTA, S.A.

Avda. de Europa 20-B

Parque Empresarial La Moraleja

28108, Alcobendas (Madrid)

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

46,554

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/ RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: September 1968

Date of last renewal: November 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

10/2017

Detailed and updated information on this medication is available on the website of the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

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 tiene las siguientes indicaciones:

- tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles (ver secciones 4.4 y 5.1):
 - Neumonía atípica causada por *Mycoplasma pneumoniae* y por *Chlamydia pneumoniae*.
 - Psitacosis.
 - Uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas.
 - Linfogranuloma venéreo.
 - Granuloma inguinal (donovanosis).
 - Enfermedad inflamatoria pélvica.
 - Estadíos primario y secundario de la sífilis, así como sífilis tardía y latente, en pacientes alérgicos a la penicilina.
 - 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 mediterránea, el tifus (endémico y tifus de la maleza) y fiebre Q.
 - Brucelosis (en combinación con estreptomycinina).
 - Cólera.
 - Enfermedad de Lyme (estados iniciales 1 y 2).
 - Fiebres recurrentes transmitidas por piojos y por garrapatas.
 - Malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina.
- **tratamiento alternativo** en las siguientes patologías: carbunco (cutáneo, intestinal o pulmonar), tularemia, listeriosis, bartonelosis y actinomicosis.
- **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:

Indicación	Pauta posológica	Duración del tratamiento
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	<i>Pacientes ambulatorios:</i> 100 mg de doxiciclina cada 12 horas junto con una cefalosporina apropiada por vía intramuscular u otro tipo de cefalosporina de tercera generación	Durante 14 días.

	administrada vía parenteral, además de probenecid 1g administrado por vía oral en dosis única.	
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 una cefalosporina de espectro adecuado en dosis única.	Durante 10 días.
Brucelosis	100 mg de doxiciclina cada 12 horas.	Durante 6 semanas. Junto con estreptomycin 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 o,	Dosis única.
	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. ⁽¹⁾	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.

⁽¹⁾ 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.

Indicación	Pauta posológica	Duración del tratamiento
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 está recomendada para uso en niños ≤ 8 años (ver sección 4.4).

Niños mayores de 8 años

Niños ≤ 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 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 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 fármacos 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 fármaco durante períodos prolongados, aunque también se ha observado tras la administración de tratamientos cortos repetidos. Se ha descrito, asimismo, hipoplasia del esmalte. Doxiciclina, por consiguiente, no debe emplearse en estos grupos de pacientes a menos que no se disponga de otras alternativas.

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia hemolítica Neutropenia Trombocitopenia Eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica (incluyendo angioedema, exacerbación del lupus eritematoso sistémico, pericarditis, hipersensibilidad, enfermedad del suero, púrpura de Schönlein-Henoch, hipotensión, disnea, taquicardia edema periférico, y urticaria)		Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (EMESS)	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	Cefalea		Hipertensión	

sistema nervioso			intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) Fontanela abultada	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos	
Trastornos vasculares			Rubefacción	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas vómitos	Dispepsia (ardor de estómago/gastritis)	Colitis pseudomembranosa Diarrea por <i>Clostridium difficile</i> Úlcera esofágica Esofagitis Enterocolitis Lesiones inflamatorias (con sobrecrecimiento de hongos) en la región anogenital Disfagia Dolor abdominal Diarrea Glositis	
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		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson 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 $< 0,1\%$).

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 bacilliformis
Brucella spp.
Calymmatobacterium granulomatis
Francisella tularensis
Vibrio cholerae

Anaerobios

Propionibacterium acnes

Otros microorganismos

Borrelia burgdorferi

Chlamydia spp.*

Coxiella burnetti

*Mycoplasma pneumoniae**

Plasmodium falciparum

Rickettsias spp.*

*Treponema pallidum**

Ureaplasma urealyticum

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 farmacocinéticasAbsorción

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_{max} se alcanza tras 1 – 2 horas. Tras la administración de una dosis de 200 mg, la C_{max} 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.

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 ± 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 (≤ 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

10/2017

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>.