

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOXYNOR 100 mg Compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Doxiciclina monoidrato mg 104 pari a Doxiciclina mg 100

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Infezioni da germi Gram-positivi e Gram-negativi sensibili alle tetracicline: infezioni dell'apparato respiratorio, delle vie genito-urinarie e gastroenteriche, infezioni otorinolaringologiche, infezioni dermatologiche e dei tessuti molli, infezioni ostetriche e ginecologiche.

Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti e bambini di età compresa tra 12 e meno di 18 anni

La dose abituale di doxiciclina per il trattamento delle infezioni acute negli adulti e bambini di età compresa tra i 12 e 18 anni è di 200 mg (2 compresse insieme o separatamente) il primo giorno di cura, seguito dalla dose di mantenimento di 1 compressa al giorno (100 mg) nei giorni successivi. Per il trattamento delle infezioni più gravi 2 compresse al giorno (200 mg) dovrebbero essere somministrate i giorni successivi, secondo parere medico. Ogni dose dovrà essere assunta durante i pasti con un bicchiere d'acqua.

##### Bambini di età compresa tra 8 e meno di 12 anni. (vedere paragrafo 4.4)

L'uso di doxiciclina per il trattamento delle infezioni acute nei bambini di età compresa tra gli 8 e meno di 12 anni, deve essere rigorosamente giustificato da situazioni in cui altri farmaci non sono disponibili, possono essere inefficaci o controindicati.

- Per bambini di peso superiore a 45 kg - deve essere somministrata la dose utilizzata per adulti

#### Bambini di età compresa dalla nascita a meno di 8 anni

La doxiciclina non deve essere utilizzata nei bambini di età inferiore agli 8 anni a causa del rischio di discolorazione dei denti. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

#### Modo di somministrazione

Non assumere il medicinale insieme ad alimenti a base di latte e latticini. È quindi opportuno evitare assunzioni contemporanee e distanziare la somministrazione dei suddetti prodotti da quella delle tetracicline (almeno 2 ore, se possibile) (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Il paziente deve essere avvisato di assumere il medicinale in posizione eretta e di non coricarsi almeno per un'ora dopo l'assunzione del medicinale.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità alla doxiciclina, alle tetracicline in genere o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Disturbi ostruttivi dell'esofago, come restringimenti o acalasia.

Il prodotto è controindicato durante la gravidanza. Sembra che i rischi associati all'uso di tetracicline durante la gravidanza siano prevalentemente dovuti agli effetti sullo sviluppo di denti e ossa. Doxynor non deve essere usato nel periodo neonatale e infanzia fino a 8 anni di età), in quanto può portare alla permanente discolorazione dei denti (giallo-grigio-marrone) o influenzare la corretta crescita dei denti (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Il prodotto è controindicato durante l'allattamento. Le tetracicline sono escrete nel latte materno. e sono quindi controindicate nelle donne in allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Popolazione pediatrica

La doxiciclina, come le altre tetracicline, dà luogo ad un complesso stabile di calcio nel tessuto osseo in formazione. È stata osservata una riduzione nel tasso di crescita della fibula nei nati prematuri a cui era stata somministrata tetraciclina per via orale ad una dose di 25 mg/kg ogni sei ore. Tale reazione si è dimostrata reversibile alla sospensione del trattamento.

L'uso di farmaci appartenenti alla classe delle tetracicline durante il periodo dello sviluppo dei denti (seconda metà della gravidanza, periodo neonatale e infanzia fino a 8 anni di età) può causare alterazione permanente del colore dei denti (giallo-grigio-marrone). Questa reazione avversa si verifica più comunemente in seguito all'uso protratto di questi medicinali ma è stato osservato anche dopo periodi di trattamento brevi ma ripetuti. È stata inoltre segnalata ipoplasia dello smalto. L'uso di doxiciclina in pazienti pediatrici di età inferiore a 8 anni si prevede soltanto quando i potenziali benefici superano i rischi, in condizioni gravi o pericolose per la vita ad esempio febbre purpurea

bottonosa delle Montagne Rocciose (Rocky Mountain spotted fever), e quando non sono disponibili terapie alternative adeguate.

Sebbene il rischio di pigmentazione permanente dei denti sia rara nei bambini tra gli 8 e meno di 12 anni di età, l'uso della doxiciclina deve essere rigorosamente giustificato da situazioni in cui altri farmaci non sono disponibili, sono potenzialmente inefficaci o controindicati.

### Generali

Sono stati riportati, con assunzione a dosaggio pieno, casi di fontanelle bombate nei neonati e di ipertensione endocranica benigna negli adulti. Tali effetti si risolvevano rapidamente alla sospensione del trattamento.

### Diarrea associata a Clostridium difficile (CDAD)

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui la doxiciclina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a Clostridium difficile (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di C. difficile.

Il C. difficile produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di C. difficile che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a C. difficile in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a C. difficile sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

### Superinfezioni

Come con altri antibiotici, il trattamento con tetracicline può dar luogo a superinfezioni da agenti batterici resistenti o da miceti. E' da tener presente la possibilità di enterocoliti da stafilococchi resistenti. È essenziale un monitoraggio costante del paziente. Se comparisse un microrganismo resistente, il trattamento deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia adeguata.

### Esofagite

Sono stati riferiti casi di esofagiti ed ulcere esofagee, talvolta gravi. Ai pazienti deve essere raccomandato di assumere il farmaco con molta acqua, anche durante i pasti, di rimanere in posizione eretta per almeno un'ora dopo l'assunzione del medicinale e di non prendere il medicinale prima di coricarsi.

Se si manifestano sintomi come disfagia o dolore retrosternale, l'assunzione del farmaco deve essere immediatamente interrotta e valutata l'opportunità di svolgere indagini strumentali.

Nel trattamento dei pazienti che soffrono di reflusso esofageo accertato, sarà opportuno valutare anche altre alternative terapeutiche.

### Fotosensibilizzazione

Reazioni di fotosensibilizzazione, che si evidenziano con una esagerata reattività cutanea alla luce solare e ai raggi ultravioletti, possono manifestarsi in corso di trattamento in soggetti predisposti: è opportuno tenere presente

questa eventualità evitando esposizione diretta ai raggi solari ed interrompendo il trattamento non appena compare eritema cutaneo.

#### Compromissione epatica

La somministrazione di doxiciclina a dosi elevate e per periodi di tempo superiori a due settimane può determinare disturbi della funzionalità epatica che va pertanto sorvegliata, sospendendo il trattamento in caso di reazioni anormali.

#### Compromissione renale

L'escrezione della doxiciclina non viene modificata in soggetti con alterata funzionalità renale; tuttavia in tali pazienti è consigliabile procedere con cautela, riducendo eventualmente l'entità delle dosi.

In soggetti con presenza di insufficienza renale, anche dosi normali delle tetracicline possono dar luogo ad un accumulo in circolo con possibili danni epatici; in questi casi è necessario adattare la posologia al grado di funzionalità renale, ricorrendo, se del caso, a controlli dei livelli ematici (che non dovrebbero mai superare i 15 mcg/ml) e della funzionalità epatica.

E' inoltre da tenere presente che le tetracicline esplicano un'azione antianabolica che può aggravare stati di insufficienza renale.

#### Infezioni gonococciche

Nel trattamento delle infezioni gonococciche va posta attenzione al rischio di mascherare le manifestazioni di una sifilide coesistente: è opportuno, in questi casi, effettuare i controlli sierologici per almeno 4 mesi.

Cicli di trattamento a lungo termine richiedono periodici controlli della crasi ematica e delle funzionalità epatica e renale.

#### Miastenia Grave

La doxiciclina deve essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.8).

Il prodotto contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Alcuni pazienti con infezioni da spirochete possono manifestare una reazione di Jarisch-Herxheimer poco dopo l'inizio del trattamento con doxiciclina. I pazienti devono essere rassicurati sul fatto che si tratta di una conseguenza di solito autolimitante del trattamento antibiotico di infezioni da spirochete.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'assorbimento orale delle tetracicline è ridotto da:

- preparati antiacido contenenti alluminio, calcio e magnesio,
- alimenti a base di latte o latticini,

- prodotti contenenti sali di ferro, e preparati contenenti zinco e bismuto per via orale.

È quindi opportuno evitare assunzioni contemporanee e distanziare la somministrazione dei suddetti prodotti da quella delle tetracicline (almeno 2 ore, se possibile).

Sono stati riportati in letteratura rari casi di incremento della concentrazione plasmatica di litio, metotressato, digossina e derivati dell'ergot a seguito di somministrazione concomitante di tetracicline.

#### Anticoagulanti orali

È stato segnalato un allungamento del tempo di protrombina in pazienti che assumevano warfarin e doxiciclina. Dato che le tetracicline possono deprimere l'attività protrombinica, si può rendere necessaria una riduzione dei dosaggi degli anticoagulanti assunti contemporaneamente.

#### Penicilline

È opportuno evitare l'associazione di tetracicline, inclusa la doxiciclina, con penicilline, per la possibile comparsa di interferenze fra le rispettive attività antibatteriche.

#### Anticonvulsivanti

Barbiturici (fenobarbitale, primidone), carbamazepina e fenitoina riducono l'emivita della doxiciclina.

#### Bevande alcoliche

L'emivita della doxiciclina può essere ridotta dalla contemporanea assunzione di bevande alcoliche.

#### Anticoncezionali orali

L'assunzione di tetracicline potrebbe diminuire l'efficacia dei trattamenti anticoncezionali orali. Alcuni casi di gravidanza o di perdite ematiche intermestruali sono state attribuite all'uso concomitante di tetracicline con anticoncezionali orali.

#### Ciclosporina:

la doxiciclina può incrementare le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina. Un'eventuale co-somministrazione, pertanto, deve essere attentamente monitorata.

#### Interazioni relative ad altri medicinali

Uso concomitante non raccomandato:

##### Retinoidi sistemici:

la co-somministrazione con tetracicline aumenta il rischio d'insorgenza di ipertensione endocranica benigna (un aumento reversibile della pressione endocranica).

##### Metossiflurano:

la co-somministrazione con tetracicline ha dato luogo a segnalazioni di casi letali di nefrotossicità.

Interazioni con indagini di laboratorio

Si possono manifestare falsi incrementi dei livelli di catecolamine urinarie, a causa di interferenze con il test di fluorescenza.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso della doxiciclina durante la gravidanza. L'uso nelle donne in stato di gravidanza è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4, Popolazione pediatrica).

Gli studi sugli animali hanno evidenziato che le tetracicline attraversano la barriera placentare, raggiungono i tessuti fetali e possono avere effetti nocivi sul feto in via di sviluppo (spesso associati ad un ritardo dello sviluppo scheletrico). Sono stati notati anche segni di embriotossicità in animali trattati durante le fasi iniziali della gravidanza.

##### Allattamento

La doxiciclina non deve essere assunta durante l'allattamento in quanto presente nel latte materno delle donne in allattamento con qualsiasi tetraciclina, doxiciclina inclusa (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono evidenze che indichino effetti della doxiciclina sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati nei pazienti in trattamento con tetracicline, compresa la doxiciclina.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000 a &lt;1.000</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia Anemia emolitica Neutropenia Eosinofilia	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000 a &lt;1.000</b>	<b>Non nota</b>
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni anafilattiche (compresi ipersensibilità, Porpora di -Schönlein - Henoch, Ipotensione, Pericardite, Angioedema, Riattivazione di lupus eritematoso sistemico, Dispnea, Reazione da siero, Edema periferico, Tachicardia ed Orticaria)		Rash da farmaco con Eosinofilia e Sintomi sistemici (sindrome DRESS)	reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.4)
<u>Patologie endocrine</u>				Microscopiche pigmentazioni brune della tiroide	
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>				Anoressia, porfiria	
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Cefalea		Fontanelle bombate Ipertensione endocranica benigna* negli adulti	

<b>Classifica zione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000 a &lt;1.000</b>	<b>Non nota</b>
<u>Patologie dell'orecchi o e del labirinto</u>				Tinnito	
<u>Patologie vascolari</u>				Rossore	
<u>Patologie gastrointes tinali</u>		Nausea/vomito	Dispepsia (Pirosi/gastrite)	Colite pseudomembranosa Diarrea da Clostridium difficile Ulcere esofagee Esofagite Enterocolite Lesioni infiammatorie (con candidiasi) nella zona ano-genitale Dolore addominale Diarrea Disfagia Glossite	Discolorazione dei denti <sup>a)</sup>
<u>Patologie epatobiliari</u>				Epatotossicità Epatite Alterazioni della funzionalità epatica, ittero, pancreatite	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥1/10</b>	<b>Comune ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000 a &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000 a &lt;1.000</b>	<b>Non nota</b>
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Reazioni cutanee di fotosensibilizzazione	Eruzioni di tipo eritematoso o maculopapulare		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Dermatite esfoliativa Foto-onicolisi	
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>				Artralgia Mialgia Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<u>Patologie renali e urinarie</u>				Aumento dell'azotemia (BUN)	

Categorie di frequenza secondo CIOMS III: Molto Comune ≥ 1/10 (≥ 10%), Comune ≥ 1/100 a < 1/10 (≥ 1% e < 10%), Non comune ≥ 1/1.000 a < 1/100 (≥ 0.1% e < 1%), Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 (≥ 0.01% e < 0.1%), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

\*In associazione alle tetracicline, tra cui Doxiciclina, è stata riferita ipertensione endocranica benigna con possibili sintomi di cefalea, vomito, disturbi visivi tra cui offuscamento visivo, scotoma, diplopia o perdita permanente della vista. La manifestazione di sintomi clinici, inclusi cefalea o disturbi visivi, deve far pensare alla possibilità di ipertensione endocranica. Se si sospetta un aumento della pressione endocranica durante il trattamento con tetracicline, la somministrazione deve essere interrotta.

a) Con l'uso di doxicillina è stata riportata un'alterazione reversibile e superficiale dei denti permanenti ma la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono noti casi di sovradosaggio. L'emodialisi non è indicata in caso di sovradosaggio in quanto non modifica l'emivita sierica del prodotto.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: J01AA02 Antibatterici per uso sistemico, tetracicline.

La doxiciclina è un antibiotico ad ampio spettro d'azione, strutturalmente simile all'ossitetraciclina da cui differisce per la diversa farmacocinetica.

Le tetracicline possiedono un'ampia gamma di attività antimicrobica contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi che si sovrappone a quello di molti farmaci antimicrobici. Esse sono efficaci anche contro le Rickettsie, Mycoplasma, Chlamydia, alcuni dei micobatteri atipici e le amebe.

Le tetracicline sono in primo luogo farmaci <batteriostatici> e ad alte concentrazioni possono diventare <battericidi>. La sede dell'azione antimicrobica è quella del ribosoma batterico. Una volta attraversato il doppio strato lipidico della membrana del microbo, penetrano all'interno della cellula batterica ed inibiscono la sintesi proteica, legandosi specificamente alla subunità ribosomiale 30 S.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Mentre l'azione antibatterica della doxiciclina è analoga a quella degli altri composti di questo gruppo, nettamente diverse sono le sue caratteristiche di assorbimento e di eliminazione dall'organismo. Essa ha un tempo di dimezzamento molto maggiore e un ottimo grado di assorbimento così da poter essere somministrata a bassi dosaggi. In seguito alla somministrazione orale di 200 mg di doxiciclina, si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime di 3 µg/ml dopo 2 ore che si mantengono al di sopra di 1 µg/ml per almeno 8-12 ore. Si ottengono concentrazioni plasmatiche identiche di doxiciclina indipendentemente dal fatto che il farmaco venga somministrato per via orale o per via parenterale. L'assorbimento orale delle tetracicline è ridotto da assunzione contemporanea di alimenti a base di latte e latticini (vedere paragrafo 4.5).

La doxiciclina, a dosaggi standard, non viene eliminata con le stesse modalità delle altre tetracicline e non si accumula in misura significativa nei pazienti con insufficienza renale. Il farmaco viene escreto nelle feci, soprattutto come metabolita inattivo coniugato oppure forse anche sotto forma di chelato: per questa ragione essa ha un minor effetto sulla microflora intestinale.

#### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La DL50 è risultata nel topo pari a 1650 mg/Kg per via orale e a 490 mg/Kg per via endoperitoneale; nel ratto a 2545 mg/Kg per via orale e a 360 mg/Kg per via endoperitoneale. In somministrazione cronica alla dose di 100 mg/Kg/die per os nel ratto, la doxiciclina non ha evidenziato alcun effetto tossico. Inoltre nel ratto e nel coniglio non si sono evidenziati effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli Eccipienti**

Nucleo: cellulosa microcristallina; **lattosio monoidrato**; carbossimetil-cellulosa sodica; sodio laurilsolfato; silice colloidale anidra; magnesio stearato.

Rivestimento: ipromellosa; idrossipropilcellulosa; macrogol 400; titanio diossido (E171); ossido ferrico rosso (E172); ossido ferrico giallo (E172); macrogol 6000.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

4 anni

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in Al/PVC/PE/PVDC da 5, 8 e 20 compresse rivestite, rotonde e biconvesse di colore rosa da 100 mg.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

F.I.R.M.A. S.p.A. - Via di Scandicci, 37 - Firenze

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Doxynor 100 mg - 5 Compresse	AIC n.: 022733048
Doxynor 100 mg - 8 Compresse	AIC n.: 022733051
Doxynor 100 mg - 20 Compresse	AIC n.: 022733087

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 4 novembre 2004

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco