

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doxiciclină Arena 100 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține doxiciclină 100 mg sub formă de clorhidrat de doxiciclină.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 72 mg, galben portocaliu S (E 110), negru strălucitor BN (E 151), p-hidroxibenzoat de metil (E 218), p-hidroxibenzoat de n-propil (E 216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase tari nr. 1, cu corp verde opac și capac verde opac, conținând o pulbere granulată de culoare galbenă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Doxiciclină Arena este indicată în tratamentul următoarelor infecții bacteriene determinate de microorganisme sensibile la doxiciclină:

- infecții ale aparatului respirator superior (incluzând infecții ORL): sinuzită, otită medie acută și faringită;
- infecții ale aparatului respirator inferior: acutizări ale bronșitelor cronice și pneumonie;
- infecții ale tractului genito-urinar: pielonefrite, cistite, uretrite;
- boli cu transmitere sexuală: infecții determinate de *Chlamydia trachomatis*, incluzând infecții uretrale necomplicate, endocervicale sau rectale; uretrită non-gonococică; șancroid; granulom inghinal; limfogranulomatoză veneriană. Doxiciclina este administrată ca tratament alternativ în gonoree și sifilis.
- infecții cutanate și ale țesutului subcutanat: impetigo, furunculoză, flegmon, abces, plăgi traumatice sau post-inflamatorii infectate, acnee, atunci când se consideră necesară terapia antibiotică.
- infecții oftalmice: trahom, conjunctivită;
- rickettsioze: febra Q, febra pătată a Munților Stâncoși, endocardită cu *Coxiella*, tifos exantematic;
- alte infecții: boala Lyme, leptospiroză, holeră, bruceloză, pasteureloză, psitacoză, malarie determinată de *Plasmodium falciparum* rezistentă la clorochine, amoebiază intestinală acută.

Doxiciclină Arena este utilizată ca tratament profilactic în diareea călătorilor produsă de *Escherichia coli* enterotoxigen.

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți: doza uzuală recomandată pentru tratamentul infecțiilor acute este de 200 mg doxiciclină pe zi (administrată ca doză unică sau câte 100 mg la interval de 12 ore), urmată de o doză de întreținere de 100 mg pe zi în zilele următoare.

În cazul infecțiilor mai severe (în special în infecțiile cronice la nivelul tractului urinar), se recomandă administrarea a 200 mg doxiciclină pe zi pe tot parcursul perioadei de tratament.

#### *Acnee*

Doza uzuală recomandată este de 50 mg doxiciclină, administrată o dată pe zi, timp de 6-12 săptămâni.

*Infecțiile gonococice necomplicate endocervicale, rectale sau uretrale necomplicate*: se recomandă 100 mg doxiciclină, administrată de două ori pe zi, timp de 7 zile.

Orhiepидidimite acute determinate de *Chlamydia trachomatis* sau *Neisseria gonorrhoeae*: 100 mg doxiciclină, administrată de două ori pe zi, timp de 10 zile.

*Sifilis primar și secundar*: 300 mg doxiciclină pe zi în 2-3 prize, timp de 10 zile.

*Febrele recurente și tifosul exantematic*: 100 mg doxiciclină sau 200 mg doxiciclină, în funcție de severitatea afecțiunii.

Malarie determinată de *Plasmodium falciparum* rezistentă la clorochine: 200 mg doxiciclină pe zi, timp de 7 zile; se asociază întotdeauna un schizontocid cu acțiune rapidă, de exemplu chinina. Doza de chinină recomandată variază în funcție de zona geografică.

*Pentru tratamentul și profilaxia holerei la adulți*: doza recomandată este de 300 mg în doză unică.

*Pentru prevenirea diareei călătorilor la adulți*: 200 mg doxiciclină, în prima zi de călătorie (administrată ca doză unică sau 100 mg doxiciclină la interval de 12 ore), urmate de 100 mg doxiciclină pe zi pe tot parcursul sejurului. Nu există date privind administrarea profilactică mai mult de 21 de zile.

*Leptospiroză*: doza recomandată este de 100 mg doxiciclină, administrată de două ori pe zi, timp de 7 zile.

#### Copii și adolescenți

Doxiciclină Arena nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 12 ani din motive legate de probleme referitoare la siguranță (vezi pct. 4.3 și 4.4.).

#### Mod de administrare

Pentru a reduce riscul iritației și ulcerăției esofagiene, capsulele trebuie înghițite întregi cu mult lichid, în ortostatism sau în poziție șezândă.

Dacă apare iritație gastrică, se recomandă administrarea doxiciclinei cu alimente.

#### *Durata tratamentului*

Tratamentul trebuie continuat cel puțin 24-48 de ore după remisia simptomelor și febrei. În infecțiile streptococice, tratamentul trebuie continuat încă 10 zile pentru prevenirea apariției RAA sau glomerulonefritei.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență renală severă.
- Copii cu vârsta sub 12 ani. Similar altor tetraciline, doxiciclina formează un complex stabil cu calciu în orice țesut osteoformator (vezi pct. 4.4).
- Sarcină și alăptare.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Doxiciclina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică precum și în asociere cu alte medicamente hepatotoxice și cu alcool etilic.

Excepțional au fost raportate tulburări ale funcției hepatice, în cazul administrării orale, cât și parenterale a tetraciclinelor, inclusiv a doxiciclinei.

La copii, doxiciclina se acumulează în țesutul osteoformator (în timpul osteogenezei și odontogenezei) sub forma unor complexe stabile cu ionii de calciu, determinând discromie dentară (colorarea dinților în galben sau brun) și hipoplazia definitivă a smalțului dentar. Aceste reacții adverse apar mai frecvent în cazul tratamentului de lungă durată, dar au fost observate și în cazul unor tratamente de scurtă durată, dar repetate.

Acțiunea antianabolică a doxiciclinei poate determina creșterea ureei.

Pacienții cărora li se administrează doxiciclina pot prezenta reacții de fotosensibilitate, de aceea trebuie să fie precauți la expunerea la lumina naturală sau artificială și să întrerupă tratamentul cu doxiciclina dacă apare eritem.

Similar altor antibiotice, administrarea doxiciclinei poate determina apariția suprainfecțiilor cu microorganisme rezistente. În aceste cazuri, tratamentul cu doxiciclina trebuie întrerupt și instituit tratament adecvat.

Similar tuturor antibioticelor, a fost raportată colita pseudomembranoasă, în forme moderate până la severe, chiar amenințătoare de viață. Trebuie avut în vedere acest lucru, în cazul apariției diareei în timpul tratamentului cu antibiotice.

Infecțiile cu streptococ beta-hemolitic grup A trebuie tratate cel puțin 10 zile.

În cazul bolilor cu transmitere sexuală, dacă se suspectează sifilisul, înaintea inițierii tratamentului, trebuie utilizate tehnicile adecvate de diagnostic, incluzând examinarea în câmp întunecat, iar testele serologice trebuie repetate lunar, timp de cel puțin 4 luni.

Similar altor tetraciline, au fost raportate bombarea fontanei la copil și hipertensiune intracraniană benignă la copii și adulți, în cazul administrării doxiciclinei în doze mari. Aceste manifestări dispar rapid odată cu întreruperea administrării doxiciclinei.

Au fost raportate cazuri rare de porfirie la pacienții cărora li s-au administrat tetraciline.

Se impune prudență la pacienții cu miastenie gravis întrucât tetracilinele pot determina bloc neuromuscular.

Doxiciclina poate scădea eficacitatea contraceptivelor orale. Pacientele care utilizează contraceptive orale trebuie atenționate de posibilitatea pierderii eficacității contraceptive în cazul apariției diareei sau sângerării de întrerupere.

Au fost raportate cazuri izolate de lupus eritematos sistemic (LES) și, de asemenea, exacerbări ale LES pre-existent. Dacă pacienții prezintă semne și simptome ale LES sau prezintă exacerbări ale LES pre-existent, administrarea doxiciclinei trebuie întreruptă.

Doxiciclina determină reacții fals pozitive în cazul metodei neenzimatice de determinare a glucozei în urină. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu diabet zaharat.

Dacă doxiciclina este administrată în clinostatism sau cu o cantitate prea mică de apă, pot să apară disfagie, esofagită, ulcerații esofagiene.

Doxiciclina Arena conține lactoză monohidrat.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Doxiciclină Arena conține: galben portocaliu S (E 110), negru strălucitor BN (E 151), p-hidroxi benzoat de metil (E 218), p-hidroxi benzoat de n-propil (E 216). Aceștia pot provoca reacții alergice (chiar întârziate) și în mod excepțional, bronhospasm.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se recomandă administrarea sistemică a retinoizilor în timpul tratamentului cu doxiciclină (crește riscul hipertensiunii arteriale intracraniene).

Anticonvulsivantele cu efect inductor enzimatic scad concentrația plasmatică a doxiciclinei prin creșterea metabolizării hepatice a acesteia.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminarea doxiciclinei poate fi redus la pacienții cărora li se administrează concomitent barbiturice, carbamazepină sau fenitoină. Se va lua în considerare creșterea dozei zilnice de doxiciclină.

Didanosina scade absorbția digestivă a doxiciclinei datorită creșterii pH-ului gastric. Este indicată un interval de peste 2 ore între administrarea didanosinei și doxiciclinei.

Sărurile de fier administrate oral scad absorbția digestivă a doxiciclinei (prin formarea de complexe neresorbabile). Este recomandată administrarea sărurilor de fier la intervale de 2 – 3 ore de la administrarea dozei de doxiciclină.

Absorbția doxiciclinei din tractul gastro-intestinal este scăzută de ioni bi- sau trivalenți, cum sunt cei de aluminiu, magneziu (aflat, de exemplu, în antiacide), calciu, produse cu care formează chelați neabsorbabili.

S-a raportat creșterea timpului de protrombină la pacienții care au luat warfarină împreună cu doxiciclină. Tetracilinele scad activitatea protrombinei plasmatică, potențază efectele anticoagulantelor cumarinice. Dacă doxiciclină este administrată în asociere cu aceste medicamente, este necesară monitorizarea parametrilor coagulării, inclusiv INR, și, dacă este necesar, vor fi reduse dozele de medicamente anticoagulante. Trebuie avută mereu în vedere posibilitatea unui risc crescut de evenimente hemoragice.

Doxiciclină potențază efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor antidiabetice cu administrare orală și al insulinei. De asemenea, poate modifica rezultatele dozării glucozei și catecolaminelor în urină (vezi și pct. 4.4.).

Acțiunea bactericidă a beta-lactaminelor poate fi inhibată de tetraciline.

Alcoolul etilic scade timpul de înjumătățire plasmatică al doxiciclinei.

Doxiciclină poate crește concentrația plasmatică a ciclosporinei. Administrarea concomitentă a celor două medicamente necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatică.

Anestezia cu metoxifluran în timpul administrării de tetraciline poate duce la apariția nefrotoxicității, care poate fi letală.

Doxiciclină poate modifica rezultatele dozării catecolaminelor urinare, determinând valori fals pozitive datorită interferenței cu testele de fluorescență.

Tetracilinele scad concentrațiile plasmatică ale estrogenilor, respectiv micșorează eficacitatea contraceptivelor orale care îi conțin. În consecință, se recomandă utilizarea unor măsuri contraceptive suplimentare (non-hormonale) în timpul tratamentului și încă 7 zile după întreruperea tratamentului.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene ale doxiciclinei. În absența efectelor teratogene la animale, este puțin probabilă apariția unui efect malformativ la om.

În clinică, utilizarea tetraciclinelor într-un număr limitat de sarcini nu a determinat apariția niciunei malformații. Totuși, sunt necesare studii complementare pentru a evalua corect consecințele unei expuneri la doxiciclină în timpul sarcinii.

Administrarea de tetracicline în timpul trimestrului II și III de sarcină a expus fătul riscului de colorare a dentiției de lapte.

În consecință, nu este indicată administrarea tetraciclinelor în timpul primului trimestru de sarcină. Începând cu trimestrul II de sarcină este contraindicată administrarea doxiciclinei.

#### Alăptarea

Deoarece doxiciclina se excretă în lapte, trebuie avută în vedere fie întreruperea tratamentului, fie întreruperea alăptării.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Doxiciclină Arena nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### *Tulburări hematologice și limfatice:*

Anemie hemolitică, trombocitopenie, neutropenie, porfirie, eozinofilie.

#### *Tulburări ale sistemului imunitar:*

Anafilaxie, purpură anafilactoidă, angioedem, urticarie, pericardită, boala serului, astm bronșic și exacerbări ale lupusului eritematos sistemic.

#### *Tulburări ale sistemului nervos:*

Similar altor tetracicline, au fost raportate bombarea fontanelei la copil și hipertensiune intracraniană benignă la copii și adulți. Principalele simptome au fost cefalee și tulburări vizuale inclusiv vedere încețoșată, scotoame și diplopie. A fost raportată și pierderea permanentă a vederii. Se impune întreruperea tratamentului în cazul creșterii presiunii intracraniene.

#### *Tulburări gastro-intestinale:*

Reacțiile adverse gastro-intestinale sunt puțin frecvente, dacă se respectă modul de administrare. Simptomele sunt în general ușoare și conduc rar la întreruperea tratamentului: diaree, greață, vărsături, anorexie, disfagie, dispepsie, diaree, pancreatită, glosită, stomatită, enterocolită, modificări inflamatorii la nivelul regiunii anogenitale, în urma dezvoltării unor tulpini de *Candida albicans*. S-au mai raportat esofagite și ulcerații esofagiene.

#### *Tulburări hepatobiliare:*

Creșterea tranzitorie a valorilor serice ale enzimelor hepatice, hepatită, icter, insuficiență hepatică.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

Erupecii cutanată tranzitorie maculopapulară și eritematoasă, dermatită exfoliativă, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacții de fotosensibilitate. S-au mai observat onicoliză și decolorarea unghiilor.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare:*

Creșterea uremiei.

#### *Altele:*

În urma utilizării pe termen lung a doxiciclinei, a fost raportată o colorație negru-maronie la nivel microscopic a țesutului tiroidian. Funcția tiroidiană este normală.

Tetraciclinele pot determina colorarea dinților și hipoplazia smalțului dentar, dacă se administrează perioade îndelungate.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul poate determina tulburări digestive (anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, stomatită, rectită și iritație perianală), fenomene hepatotoxice, hipertensiune intracraniană (la copii), reversibile la oprirea administrării. În caz de supradozaj, se întrerupe tratamentul și se instituie tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Dializa nu modifică timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și nu este utilă în cazul unui supradozaj cu doxiciclină.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: tetracicline, codul ATC: J01AA02

Doxiciclină este o tetraciclină de semisinteză, cu acțiune bacteriostatică. Doxiciclină își exercită efectul prin inhibarea sintezei proteinelor bacteriene.

Doxiciclină crește excreția glandelor sebacee, având și o acțiune antiinflamatoare și antilipazică.

Spectrul de activitate antibacteriană cuprinde:

Specii sensibile:

- Aerobi Gram pozitiv: *Bacillus sp.*, *Bacillus anthracis* (un studiu pe un model experimental, efectuat în urma inhalării sporilor de *Bacillus anthracis* a demonstrat că antibioterapia începută precoce, imediat după expunere, evită apariția bolii dacă tratamentul este urmat până când numărul sporilor din organism scade sub valorile infectante), enterococi (40 - 80%), stafilococi metilicilino-sensibili, stafilococi metilicilino-rezistenți (70 - 80%), streptococi de tip A (20%), streptococi de tip B (80 - 90%), *Streptococcus pneumoniae* (20 - 40%).
- Aerobi Gram negativ: *Branhamella catarrhalis*, *Brucella*, *Escherichia coli* (20 - 40%), *Haemophilus influenzae* (10%), *Klebsiella* (10 - 30%), *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella*, *Vibrio cholerae*.
- Anaerobi: *Propionibacterium acnes*.
- Alte microorganisme: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetti*, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*.

Specii rezistente:

- Aerobi Gram negativ: *Acinetobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas*, *Serratia*.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

Doxiciclină se absoarbe rapid, atingând concentrații plasmatică eficace după prima oră de la administrare. Concentrația plasmatică maximă se obține după 2-4 ore. Se absoarbe practic complet în porțiunea superioară a tubului digestiv. Absorbția nu este influențată semnificativ de prezența alimentelor, dar este ușor modificată de ingestia de lapte.

#### *Distribuție*

La adult, după administrarea unei doze orale de 200 mg s-a obținut o concentrație plasmatică mai mare de 3 µg/ml, după 24 de ore o concentrație de 1 µg/ml și un timp de înjumătățire plasmatic prin eliminare de 16-22 de ore. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 82 - 93% (legătură labilă).

Doxiciclina are o bună difuziune intra și extracelulară.

În doza uzuală, doxiciclina atinge concentrații eficiente în: ovare, trompe uterine, placentă, testicule, prostată, vezică urinară, rinichi, țesut pulmonar, piele, mușchi, ganglioni limfatici, secreții sinusale, sinus maxilar, amigdale, ficat, bilă, stomac, apendice, intestin, epiploon, salivă. De asemenea, doxiciclina difuzează slab în lichidul cefalorahidian.

#### *Excreție*

Doxiciclina se concentrează în bilă.

Aproximativ 40% din doza administrată este excretată în 3 zile prin urină și aproximativ 32% prin materii fecale.

Concentrația urinară este de 10 ori mai mare decât concentrațiile plasmatică în același moment.

În caz de insuficiență renală, excreția urinară scade, iar cea fecală crește, timpul de înjumătățire plasmatică rămânând nemodificat.

Hemodializa nu modifică timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu sunt disponibile.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Stearat de magneziu

Capsula  
Dioxid de titan (E 171)  
Galben de chinolină (E 104)  
Galben portocaliu S (E 110)  
Albastru strălucitor FCF (E 133)  
Negru strălucitor BN (E 151)  
p-hidroxibenzoat de metil (E 218)  
p-hidroxibenzoat de propil (E 216)  
Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

La temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule  
Cutie cu 100 blistere din Al/PVC a câte 10 capsule

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ARENA GROUP S.A.  
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București, cod 024022  
România

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9747/2017/01-02

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2017

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2017