

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Proderma 50 mg cápsulas duras
Proderma 100 mg cápsulas duras
Proderma 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Proderma 50 mg cápsulas duras: cada cápsula dura contiene 50 mg de doxiciclina base (equivalentes a 57,70 mg de doxiciclina hclato). Excipientes: sacarosa y almidón de maíz (correspondientes a 12,13 mg de sacarosa y 3,62 mg de almidón de maíz por cápsula).
- Proderma 100 mg cápsulas duras: cada cápsula dura contiene 100 mg de doxiciclina base (equivalentes a 115,64 mg de doxiciclina hclato). Excipientes: sacarosa y almidón de maíz (correspondientes a 24,25 mg de sacarosa y 7,25 mg de almidón de maíz por cápsula).
- Proderma 200 mg cápsulas duras: cada cápsula dura contiene 200 mg de doxiciclina base (equivalentes a 230,80 mg de doxiciclina hclato). Excipientes: sacarosa y almidón de maíz (correspondientes a 48,50 mg de sacarosa y 14,50 mg de almidón de maíz por cápsula).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

•

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

- Proderma 50 mg, cápsulas duras ovaladas de color blanco (cuerpo) - verde (cabeza).
- Proderma 100 mg y 200 mg cápsulas duras ovaladas de color blanco (cuerpo) - azul oscuro (cabeza).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Proderma está indicada en el tratamiento de:

- Neumonía atípica causada por *Mycoplasma pneumoniae* y por *Chlamydia pneumoniae*.
- Psitacosis.
- Enfermedades de transmisión sexual:
 - Uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas.
 - Linfogranuloma venéreo.
 - Granuloma inguinal (donovanosis).
 - Enfermedad inflamatoria pélvica.
 - Estadios 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.

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). En el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica, se administrará además de doxiciclina una cefalosporina de tercera generación.

- Infecciones causadas por rickettsias tales como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la fiebre mediterránea, el tifus endémico, tifus de la maleza y fiebre Q.
- Brucelosis, junto con estreptomycinina.
- Cólera.
- Estadios iniciales (estadios 1 y 2) de la enfermedad de Lyme.
- Fiebres recurrentes transmitidas por piojos y por garrapatas.
- Malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina.

Además, doxiciclina podría considerarse como **tratamiento alternativo** en las siguientes patologías: Carbunco (cutáneo, intestinal o pulmonar), tularemia, listeriosis, bartonelosis y actinomycosis.

Así mismo, doxiciclina está indicada en la **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.

Por último, Proderma está indicada en el tratamiento coadyuvante del acné vulgar grave.

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis habitual de doxiciclina es de 200 mg el primer día de tratamiento (100 mg cada 12 horas), seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día. Para el tratamiento de infecciones más graves 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.

Pautas posológicas específicas:

- Enfermedades de transmisión sexual:
 - Uretritis, cervicitis y proctitis no gonocócicas no complicadas: 100 mg cada 12 horas durante un mínimo de 7 días.
 - Linfogranuloma venéreo: 100 mg cada 12 horas durante un mínimo de 21 días.
 - Granuloma inguinal (donovanosis): 100 mg cada 12 horas durante un mínimo de 21 días.
 - Enfermedad inflamatoria pélvica: 100 mg cada 12 horas durante al menos 14 días junto con una cefalosporina apropiada por vía intravenosa.
 - Sífilis inicial en pacientes alérgicos a la penicilina: 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante dos semanas. En el caso de sífilis tardía y latente, la dosis es de 100 mg al día durante 2 semanas si se sabe que la duración de la infección ha sido inferior a un año. En caso contrario, doxiciclina debe administrarse durante cuatro semanas.
 - Orquiepididimitis aguda: 100 mg cada 24 horas durante 10 días junto con una cefalosporina de espectro adecuado en dosis única.

- Infecciones causadas por Rickettsias: Una dosis única de 100 ó 200 mg puede bastar en el caso del tifus epidémico. En las restantes infecciones y dependiendo de la gravedad se recomienda doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 5-15 días.
- Brucelosis: 100 mg cada 12 horas durante 6 semanas junto con estreptomicina por vía intramuscular durante 2-3 semanas.
- Cólera: 300 mg de doxiciclina en dosis única.
- Estadios iniciales de la enfermedad de Lyme (estadios 1 y 2): 100 mg por vía oral dos veces al día durante 10-60 días, dependiendo de los signos y síntomas clínicos y de la respuesta.
- Fiebre recurrente transmitida por piojos: Se administrará una dosis única de doxiciclina de 100 mg.
- Fiebre recurrente transmitida por garrapatas: para reducir el riesgo de persistencia o de recaída se recomienda 100 mg de doxiciclina cada 12 horas durante siete días.
- Tratamiento de la malaria por *P. falciparum* resistente a cloroquina: 200 mg diarios durante al menos 7 días. Junto con la doxiciclina se debe administrar siempre un antipalúdico de acción rápida como la quinina. Las recomendaciones de dosis para la quinina varían en las diferentes áreas.
- Tratamiento del carbunco cutáneo, intestinal o pulmonar: 100 mg cada 12 horas inicialmente por vía intravenosa y proseguir con la misma dosis por vía oral.

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.

- Profilaxis de la malaria: 100 mg diarios en adultos. La prevención debe comenzar 1-2 días antes de iniciar el viaje a la zona endémica, continuar diariamente durante el viaje y durante 4 semanas después de abandonar la zona endémica.
- Profilaxis post-exposición a *Bacillus anthracis*: la pauta posológica es idéntica a la recomendada en el caso anterior, incluida la duración de la misma.
- Acné vulgar grave: 100 mg al día durante 12 semanas.

Niños mayores de 8 años y adolescentes menores de 16 años (ver Población pediátrica, apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo):

- Niños \leq 45 kg: la dosis recomendada es de 4 mg/kg, administrados en dosis única diaria o divididos en dos dosis iguales cada 12 horas el primer día de tratamiento, seguidos de 2 mg/kg de peso corporal en dosis única diaria o divididos en dos dosis, en los días posteriores. Para infecciones más graves, pueden utilizarse hasta 4 mg/kg de peso corporal.
- Niños $>$ 45 kg: se utilizará la dosis habitual del adulto.
 - Tratamiento del carbunco cutáneo, intestinal o pulmonar:
 - $>$ 8 años y $>$ 45 kg: la misma dosis de adultos.
 - $>$ 8 años y $<$ 45 kg: 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. Para uso en niños, ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

- 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:
 - niños > 8 años: 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.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

A diferencia de lo que ocurre con otras tetraciclinas, doxiciclina no necesita de ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal (ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con alteración de la función hepática

Doxiciclina debe ser administrada con precaución en pacientes con la función hepática alterada (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

Forma de administración

Cápsulas:

El paciente tomará siempre el medicamento en el transcurso de una comida, acompañado de un vaso grande de agua (200 ml) y dejando transcurrir al menos una hora antes de tumbarse o acostarse.

Para evitar una posible irritación esofágica, se recomienda que se administre doxiciclina en cápsulas con alimentos o con leche.

4.3. Contraindicaciones

Proderma está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la doxiciclina, o a otras tetraciclinas, o a alguno de los excipientes contenidos en su formulación (ver apartado 6.1. Lista de excipientes).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En individuos tratados con regímenes terapéuticos completos, se ha comunicado abombamiento de las fontanelas en niños e hipertensión intracraneal benigna en adultos. Estas patologías desaparecieron tras la interrupción del tratamiento.

El uso de antibióticos, entre ellos doxiciclina, puede producir alteraciones en la flora habitual del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. 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 de un tratamiento de reposición hidroelectrolítica y un antibiótico efectivo frente *Clostridium difficile*. Los anticolinérgicos y antiperistálticos pueden agravar el estado del paciente.

El uso de antibióticos puede dar lugar ocasionalmente al sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. 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.

Se han comunicado casos de esofagitis y ulceraciones esofágicas en pacientes que reciben tetraciclinas, incluyendo doxiciclina, en formulaciones en comprimidos o cápsulas. La mayoría de estos pacientes tomaron la medicación inmediatamente antes de tumbarse.

Debido al posible riesgo de daño esofágico, es importante respetar estrictamente las recomendaciones sobre la forma de administrar el medicamento (ver apartado 4.2. Posología y forma de administración y apartado 4.8. Reacciones adversas).

A diferencia de lo que ocurre con otras tetraciclinas, doxiciclina no necesita de ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal debido a que se elimina por el tracto gastrointestinal.

De forma infrecuente se ha comunicado alteración de la función hepática, causada tanto por la administración oral como parenteral de tetraciclinas, incluyendo doxiciclina.

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 las radiaciones ultravioletas en caso de aparición de eritema cutáneo.

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.

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.

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 ha 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 periodos 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

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa- isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Penicilina:
La administración conjunta de doxiciclina y penicilina debe ser evitada dado que los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con la actividad bactericida de la penicilina.
- Anticonceptivos orales (ACO):
El uso concomitante de tetraciclinas con ACO podría disminuir la eficacia de estos últimos.
- Anticoagulantes:
Se ha comunicado prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que reciben simultáneamente warfarina y doxiciclina. Puesto que se ha observado que las tetraciclinas disminuyen la actividad de la protrombina plasmática, los pacientes que están en tratamiento con anticoagulantes pueden requerir que se reduzca la dosificación de éstos.
- Antiácidos:
La absorción de tetraciclinas puede alterarse por antiácidos que contengan aluminio, calcio o magnesio, u otros preparados que contengan estos cationes: preparados conteniendo hierro; y sales de bismuto.
- Alcohol:
Se ha observado que la administración de alcohol disminuye la semivida de eliminación de doxiciclina.
- Antiepilépticos y barbitúricos.
Tanto la carbamazepina, fenitoína y los barbitúricos disminuyen la semivida de eliminación de doxiciclina.
- Metoxiflurano:
Se ha comunicado que el uso concomitante de tetraciclinas y metoxiflurano produce una toxicidad renal grave.
- Interacciones con pruebas de laboratorio;

Pueden producirse falsos positivos en la determinación urinaria de catecolaminas debido a interferencias con la prueba de fluorescencia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos clínicos del uso de doxiciclina en mujeres embarazadas.

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 (ver apartado 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad).

No debe utilizarse en mujeres embarazadas a no ser que a juicio del médico, el beneficio potencial sea superior al riesgo (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Lactancia

Debe evitarse la administración de doxiciclina en madres lactantes, ya que se ha observado que las tetraciclinas, incluyendo doxiciclina, están presentes en la leche de mujeres lactantes en tratamiento con alguna tetraciclina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Proderma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Durante la experiencia post-comercialización de pacientes tomando tetraciclinas, incluyendo doxiciclina, se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia.

Trastornos endocrinos: tras la administración durante períodos prolongados, se ha comunicado que las tetraciclinas producen coloraciones microscópicas marrón-negro de las glándulas tiroideas. No se conoce que se produzcan alteraciones de las pruebas de función tiroidea.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, abombamiento de las fontanelas en niños e hipertensión intracraneal benigna en adultos.

Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus

Trastornos vasculares: enrojecimiento facial.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, epigastralgia, diarrea, anorexia, glositis, enterocolitis, candidiasis anogenital. Se ha descrito la aparición de disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas, siendo el riesgo mayor si el medicamento se ingiere cuando el paciente está tumbado o sin acompañarse de una suficiente cantidad

de agua (ver apartado 4.2 Posología y forma de administración). Asimismo se han comunicado casos de dolor abdominal, vómitos, dispepsia, colitis pseudomembranosa, incluyendo diarrea por *C. difficile* y lesiones inflamatorias (con sobrecrecimiento de hongos) en la región anogenital.

Trastornos hepatobiliares: Alteración de la función hepática y hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea maculopapular y eritematosa, reacciones cutáneas de fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Frecuencia no conocida: fotooncolisis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia y mialgia. También puede producir decoloración parduzca de los dientes y alteración del crecimiento óseo (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos renales y urinarios: elevaciones del nitrógeno ureico en sangre.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico, anafilaxia, reacción anafilactoide, púrpura anafilactoide, hipotensión, pericarditis, edema angioneurótico, exacerbación de lupus eritematoso sistémico, disnea, enfermedad del suero, edema periférico, taquicardia, urticaria y reacción de Jarisch-Herxheimer (ver sección 4.4).

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 Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis deberá interrumpirse su administración, instaurar tratamiento sintomático e instituir 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: Tetraciclinas solas. Código ATC: J01A

Mecanismo de acción

Doxiciclina es principalmente bacteriostática y se cree que ejerce su efecto antimicrobiano mediante la inhibición de la síntesis proteica.

Sensibilidad:

Doxiciclina es activa frente a una amplia variedad de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, incluyendo anaerobios y microorganismos formadores de esporas.

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) (microgramos/ml) que permiten distinguir los microorganismos resistentes y sensibles son los siguientes (criterios NCCLS):

Especie	Sensible	Sensibilidad intermedia	Resistente
Microorganismos aerobios (salvo <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.)	≤ 4	8	≥ 16
<i>N.gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	0,5-1	≥ 2
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8
<i>Streptococcus</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8

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 la probabilidad de que los microorganismos sean sensibles o no a la doxiciclina.

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
Rickettsia spp.*
Treponema pallidum *
Ureaplasma urealyticum

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 clínicas aprobadas.

Resistencias:

El desarrollo de resistencia a las tetraciclinas se debe a la dificultad en el transporte del antibiótico al interior del microorganismo o bien al aumento de la capacidad del mismo para expulsarlo de su interior.

La resistencia está a menudo mediada por plásmidos y es inducible. Hay resistencia cruzada entre las distintas tetraciclinas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 microgramos/ml de doxiciclina a las dos horas, disminuyendo a 1,45 microgramos/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 con un volumen de distribución aparente de aproximadamente 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.

Metabolismo/Eliminación

Sólo una pequeña parte de doxiciclina se metaboliza ($\leq 10\%$ 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% en los primeros tres días 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% en los primeros tres días 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

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, oxitetraciclinas (tumores adrenales y pituitarios) y mínociclina (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 (tetraciclinas, 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

Cápsulas de 50 mg: sacarosa, almidón de maíz, crospovidona, poliaminometacrilato (Eudragit E-100), talco, gelatina, carmín índigo (E-132), quinoleína amarilla (E-104) y dióxido de titanio (E-171).

Cápsulas de 100 mg: sacarosa, almidón de maíz, crospovidona, poliaminometacrilato (Eudragit E-100), talco, gelatina, carmín índigo (E-132), eritrosina (E-127) y dióxido de titanio (E-171).

Cápsulas de 200 mg: sacarosa, almidón de maíz, crospovidona, poliaminometacrilato (Eudragit E-100), talco, gelatina, carmín índigo (E-132), eritrosina (E-127) y dióxido de titanio (E-171).

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

Proderma 50 mg cápsulas duras: 3 años

Proderma 100 mg cápsulas duras: 3 años

Proderma 200 mg cápsulas duras: 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas se acondicionan en blisters formados por una lámina de cloruro de polivinilo blanco y opaco, y una lámina de aluminio.

Proderma 50 mg se presenta en envases con 30 cápsulas.

Proderma 100 mg y 200 mg cápsulas se presentan en envases con 42 cápsulas cada uno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se recomienda ingerir las cápsulas con una cantidad suficiente de líquido. Para más información, consultar el apartado 4.2. Posología y forma administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A.
Carretera de Cazoña-Adarzo, s/n. 39011.
Santander

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Proderma 50 mg cápsulas duras: 61.230
Proderma 100 mg cápsulas duras: 61.226
Proderma 200 mg cápsulas duras: 61.227

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Autorización:

Proderma 50 mg cápsulas duras: Diciembre 1999
Proderma 100 mg cápsulas duras: Diciembre 1999
Proderma 200 mg cápsulas duras: Diciembre 1999

Renovación:

Proderma 50 mg cápsulas duras: Junio 2009
Proderma 100 mg cápsulas duras: Junio 2009
Proderma 200 mg cápsulas duras: Junio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022