

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Actidox®100 100 mg comprimidos dispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido dispersível contém 104,1 mg de doxiciclina monohidratada (equivalente a 100,0 mg de doxiciclina base).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações Terapêuticas

Actidox®100 está indicado no tratamento das seguintes infeções causadas por microrganismos sensíveis:

- Acne inflamatório médio a grave e composto inflamatório dos acnes mistos
- Rosácea, nas manifestações cutâneas ou oculares;
- Brucelose causada por *Brucella* sp.
- Pasteurelose
- Linfogranuloma venereo; adultos com infeções uretrais, endocervicais, ou retais não complicadas, tracoma, conjuntivite por inclusão e infeções respiratórias causadas por *Chlamydia trachomatis*
- Infeções respiratórias causadas por *Mycoplasma pneumoniae*
- Febre das montanhas rochosas, tifo e grupo do tifo, febre Q, rickettsiose varicelosa e febre da carraça
- Gonorreia não complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae*
- Infeções respiratórias causadas por *Haemophilus influenzae*
- Quando os beta-lactâmicos estão contraindicados, a doxiciclina é uma alternativa no tratamento de sífilis causada por *Treponema pallidum* e Boubá causada por *Treponema pertenue*
- Doença de Lyme; leptospirose (Espiroquetas)
- Cólera causada por *Vibrio cholerae*
- Tratamento profilático do paludismo do viajante nas zonas endémicas, nos casos de resistência, de contraindicação ou de intolerância à mefloquina

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos:

A dose habitual de doxiciclina no doente adulto é de 200 mg no primeiro dia de tratamento (administrada de uma só vez ou dividida em duas tomas de 100 mg com o intervalo de 12 horas) seguida de uma dose de manutenção de 100 mg diários (administrada de uma só vez ou dividida em duas tomas de 50 mg com o intervalo de 12 horas). No tratamento de infeções mais graves, a dose diária de 200 mg deve manter-se durante todo o tratamento.

Casos particulares:

- Acne:

- 100 mg por dia, durante pelo menos, 3 meses. Em certos casos pode ser utilizado um tratamento com metade da dose.

- Rosácea, nas manifestações cutâneas ou oculares:

- 100 mg por dia, durante 3 meses.

- Infeções gonocócicas agudas:

- Adultos do sexo masculino: 300 mg no primeiro dia em duas tomas (200 mg de manhã e 100 mg ao deitar), seguidos de 200 mg por dia durante 2 a 4 dias ou um tratamento de 500 mg ou de duas doses de 300 mg administradas com um intervalo de 1 hora.
- Adultos do sexo feminino: 200 mg por dia.

- Sífilis primária e secundária:

- 300 mg por dia, em três tomas, durante pelo menos 10 dias.

- Uretrite não complicada, endocervicite, rectite devida a *Clamidia trachomatis*:

- 200 mg por dia, durante pelo menos 10 dias.

- Tratamento profilático do paludismo:

- O tratamento será iniciado na véspera da partida, e deverá prosseguir durante a duração do risco de paludismo e durante as 4 semanas a seguir ao regresso da zona endémica.
 - *Adultos*: 100 mg por dia, em toma única

População pediátrica

Crianças com idade entre 12 anos e menos de 18 anos:

Mesma posologia que para adultos.

Crianças com idade entre 8 anos e menos de 12 anos (ver secção 4.4):

A utilização de doxiciclina no tratamento de infeções agudas em crianças com idade entre 8 anos e menos de 12 anos deve ser cuidadosamente justificada em situações para as quais não estão disponíveis outros fármacos ou os que existem não são provavelmente eficazes ou estão contraindicados. Nestas circunstâncias, as doses recomendadas para o tratamento de infeções agudas são:

- Em crianças com peso igual ou inferior a 45 kg, a dose inicial é de 4,4 mg/kg (administrada de uma só vez ou dividida em duas tomas). A dose de manutenção é de 2,2 mg/kg (administrada de uma só vez ou dividida em duas tomas). No controlo de infeções mais graves, pode administrar-se até 4,4 mg/kg, ao longo do período de tratamento.
- Crianças com peso superior a 45 kg devem ser tratadas com a dose recomendada para adultos.

Crianças desde o nascimento até idade inferior a 8 anos:

A doxiciclina não deve ser utilizada em crianças com menos de 8 anos de idade devido ao risco de alteração da cor dos dentes (ver secções 4.4 e 4.8).

Tratamento profilático do paludismo:

O tratamento será iniciado na véspera da partida, e deverá prosseguir durante a duração do risco de paludismo e durante as 4 semanas a seguir ao regresso da zona endémica.

Crianças com mais de 8 anos:

- Peso inferior a 40 kg: 50mg por dia (meio comprimido)
- Peso superior a 40 kg: 100 mg por dia, em toma única.

Modo de administração

A dose de Actidox®100 recomendada deve ser administrada com um copo cheio de água (pelo menos 100 ml). O doente deve ser instruído a permanecer em posição ortostática pelo menos 30 minutos após a toma e a não tomar o medicamento antes de se deitar.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a antibióticos da família das tetraciclina
- Associação com os retinoides.
- Gravidez
Actidox®100 está contraindicado em mulheres grávidas. Pensa-se que os riscos associados à utilização de tetraciclina durante a gravidez são predominantemente devido aos efeitos nos dentes e desenvolvimento esquelético (ver secção 4.4 acerca da utilização durante o desenvolvimento dos dentes).
- Amamentação
As tetraciclina são excretadas no leite materno, sendo assim contraindicadas em mulheres a amamentar (ver secção 4.4 acerca da utilização durante o desenvolvimento dos dentes).
- Actidox®100 não deve ser prescrito a doentes com patologia esofágica de natureza obstrutiva, tal como estenose ou acalasia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- **Utilização em crianças**
A utilização de fármacos da classe das tetraciclinas durante o período de desenvolvimento dentário (última metade da gravidez e crianças até aos 8 anos de idade) pode causar uma coloração permanente dos dentes (coloração amarela-cinzenta-castanha). Esta reação adversa é mais frequente nos tratamentos prolongados, mas já tem surgido ao fim de tratamentos curtos e repetidos. Também já foi referida hipoplasia do esmalte. A doxiciclina deve apenas ser utilizada em doentes pediátricos com idade inferior a 8 anos quando for esperado que os benefícios potenciais se sobreponham aos riscos, em situações graves ou potencialmente fatais (por exemplo, febre maculosa das Montanhas Rochosas) e apenas na ausência e apenas na ausência de alternativas terapêuticas apropriadas. Embora o risco de manchas permanentes dos dentes seja raro em crianças com idades entre os 8 e inferior a 12 anos, a utilização de doxiciclina deve ser cuidadosamente justificada em situações para as quais outros medicamentos não estão disponíveis, não sejam provavelmente eficazes ou estejam contraindicados.
- Dados os riscos de fotossensibilização, aconselha-se evitar qualquer exposição direta ao sol e aos raios ultravioleta durante o tratamento Actidox[®]100, o qual deverá ser suspenso no caso de surgirem manifestações cutâneas do tipo eritema.
- Têm sido notificados casos de lesões esofágicas (esofagite e ulceração), algumas vezes graves, com a utilização de doxiciclina. Os doentes devem ser instruídos a tomar Actidox[®]100 mg com um copo cheio de água, permanecer de pé e não tomarem o medicamento antes de se deitar (ver secção 4.2). No caso de ocorrerem sintomas tais como disfagia ou dor retrosternal, deverá ser considerada a interrupção de Actidox[®]100 e investigada uma eventual lesão esofágica.
- Actidox[®]100 não deve ser tomado conjuntamente com antiácidos, como os salicilatos ou o hidróxido de alumínio, porque reduzem fortemente a sua absorção.
- Em alguns doentes com infeções por espiroquetas pode ocorrer uma reação de Jarisch-Herxheimer pouco tempo após o início do tratamento com doxiciclina. Os doentes devem ser informados de que esta é uma consequência do tratamento com antibióticos para as infeções por espiroquetas e é geralmente autolimitada.
- A doxiciclina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência hepática ou em doentes a tomar medicamentos que possam prejudicar a função hepática. Foram raramente notificados distúrbios da função hepática na sequência da administração de tetraciclinas por via oral ou parenteral, incluindo doxiciclina. Foram notificados casos muito raros de hepatite autoimune.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações contraindicadas

- Retinoides: risco de hipertensão intracraniana (ver secção 4.3).

Associações sujeitas a uso com precaução

- Anticonvulsivantes indutores enzimáticos: diminuição das concentrações plasmáticas da doxiciclina. Mecanismo invocado: diminuição da semivida de eliminação da doxiciclina,

aceleração do seu catabolismo hepático. Vigilância clínica e eventualmente adaptação do esquema posológico.

- Sais de ferro: diminuição da absorção digestiva das ciclinas (formação de complexos). Tomar os sais de ferro intervalados das ciclinas (mais de 2 horas, se possível).
- Sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio: diminuição da absorção digestiva das ciclinas. Tomar os antiácidos intervalados das ciclinas (mais de 2 horas, se possível).
- A doxiciclina pertence à família das tetraciclinas que evidenciou riscos de potencialização com as antivitaminas K. As doses de anticoagulante deverão ser eventualmente reduzidas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

- Gravidez:
Actidox®100 não deve ser utilizado durante a gravidez.
- Aleitamento:
Actidox®100 não deve ser utilizado durante período de amamentação.
- Fertilidade:
A administração oral de doxiciclina a ratos machos e fêmeas Sprague-Dawley afetou negativamente a sua fertilidade e desempenho reprodutivo (ver secção 5.3). O efeito da doxiciclina na fertilidade humana é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

A absorção da doxiciclina é praticamente total, mas podem surgir os seguintes efeitos indesejáveis:

As categorias de frequência são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$) e Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequências e SOC, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequência desconhecida	Reações hemáticas: anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia e eosinofilia.
Doenças do sistema imunitário	
Frequência desconhecida	Reações alérgicas: urticária, erupção cutânea, prurido, edema de Quincke, reação anafiláctica, púrpura reumática, pericardite, exacerbação de Lúpus eritematoso pré-existente. Reação de Jarisch-Herxheimer (ver secção 4.4).

Doenças do sistema nervoso	
Frequência desconhecida	Foi reportado em adultos Hipertensão intracraniana benigna durante o tratamento com tetraciclinas. O tratamento deve ser descontinuado se se suspeitar ou for detetado de um aumento da pressão intracranial durante o tratamento com doxiciclina.
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas /Vómitos
Pouco frequentes	Dispepsia (Azia/gastrite)
Raros	Pancreatite, Colite pseudomembra nosa Colite causada por Clostridium difficile, ulceração esofágica, esofagite, Enterocolite, Lesões inflamatórias (com proliferação por Monilia), na região anogenital, Disfagia, Dor abdominal, Diarreia, Glossite.
Frequência desconhecida	Epigastralgias, Anorexia. Alterações da cor dos dentes: Discromia dentária ou hipoplasia do esmalte em caso de administração a crianças com menos de 8 anos.
Afeções hepatobiliares	
Raros	Alterações da função hepática: hepatite, icterícia e insuficiência hepática.
Muito raros	Hepatite autoimune.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito raros	Eritrodermia
Frequência desconhecida	Reações de fotosensibilização: eritema após exposição à luz solar direta ou à luz ultravioleta, erupção cutânea, Foto-onicólise, hiperpigmentação.
Doenças renais e urinárias	
Frequência desconhecida	Foi associada com o uso de tetraciclinas uma hiperazotemia extra-renal, relacionada com um efeito anabólico e que pode ser aumentada pela associação com os diuréticos. Não se verificou, no entanto, esta hiperazotemia com o uso de doxiciclina.
Exames complementares de diagnóstico	
Frequência desconhecida	Aumento transitório nas análises da função hepática.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades Farmacodinâmicas

Classificação ATC: ATC: J01AA02

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.6 – Medicamentos Anti-infecciosos. Antibacterianos. Cloranfenicol e tetraciclina,

Mecanismo de ação:

A doxiciclina é um antibiótico da família das tetraciclina; inibe a síntese proteica das bactérias através da ligação à subunidade ribossomal 30S e bloqueio da entrada de moléculas amino-acyl tARN para o local A do ribossoma, impedindo assim, a incorporação de resíduos de aminoácidos na elongação das cadeias peptídicas.

Limites dos testes de suscetibilidade

Os critérios interpretativos CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para a doxiciclina são enumerados no seguinte endereço: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos:

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra os agentes patogénicos enumerados em cada indicação que eram suscetíveis a doxiciclina in vitro.

- Espécies habitualmente sensíveis: (CMI \leq 4 mg/l)
Mais de 90% das estirpes da espécie são sensíveis ("S").
Brucella. *Pasteurella*. *H. influenzae*.
Chlamydiae. *Mycoplasma pneumoniae*. *Ureaplasma urealyticum*.
Rickettsia. *Coxiella burnettii*. *Leptospira*.
Treponema pallidum. *Borrelia burgdorferi*.

Propionibacterium acnes.

- Espécies invariavelmente sensíveis

A percentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é, portanto, imprevisível na ausência de antibiograma.

N. gonorrhoeae.

V. cholerae.

5.2 Propriedades Farmacocinéticas

Absorção:

- Absorção rápida (taxas eficazes a partir da 1.^a hora), obtendo-se o pico sérico entre 2 e 4 horas.

- Absorção praticamente completa na parte alta do tubo digestivo.

- Absorção não alterada pela administração durante as refeições.

Distribuição:

- No adulto, para uma toma oral de 200 mg, observa-se:

- um pico sérico superior a 3 µg/ml.
- uma concentração residual superior a 1 µg/ml após 24 horas.
- uma semivida sérica de 16 a 22 horas.
- a ligação proteica varia de 82 a 93%

- Boa difusão intra e extracelular.

- Com a posologia habitual, observam-se concentrações eficazes nos:

Ovários, trompas, útero, placenta, testículos, próstata;

Bexiga, rins;

Tecido pulmonar;

Pele, músculos, gânglios linfáticos;

Secreções sinusais, sinus maxilares, pólipos das fossas nasais, amígdalas;

Fígado, bile vesicular e vesícula biliar, estômago, apêndice, intestino;

Saliva e fluido gengival.

- Difusão lenta no líquido cefalorraquidiano.

Eliminação:

- O antibiótico concentra-se na bile.

- Cerca de 40% da dose administrada são eliminados em 3 dias sob a forma ativa pela urina e cerca de 32% nas fezes.

- As concentrações urinárias são sensivelmente mais elevadas do que as taxas plasmáticas na mesma altura.

- Em caso de insuficiência renal, a eliminação urinária diminui, a eliminação fecal aumenta e a semivida permanece inalterada.

- A hemodiálise não altera a semivida.

5.3 Dados de Segurança Pré-clínica

A doxiciclina foi bem tolerada em animais, em estudos de toxicidade aguda e toxicidade de dose repetida.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a doxiciclina. Alguns antibióticos deste grupo, no entanto, demonstram potencial mutagénico e carcinogénico.

No rato, foi observada actividade carcinogénica para a minociclina (tumores da tiroide) e oxitetraciclina (tumores da pituitária e da suprarrenal).

Estudos em diferentes espécies animais indicam que a doxiciclina não tem potencial teratogénico. É embrio/fetotóxica em associação a toxicidade materna, provocando atraso na ossificação.

A administração oral de doxiciclina a ratos Sprague-Dawley provocou efeitos adversos na fertilidade e capacidade reprodutiva, incluindo aumento do tempo para o acasalamento, redução da motilidade, velocidade e concentração dos espermatozoides, morfologia anormal dos espermatozoides, e aumento de perdas pré e pós-implantação. O efeito sobre a velocidade dos espermatozoides foi observado desde a dose mais baixa testada, 50 mg/kg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Amido de milho pré-gelatinado, povidona K90, copolímero do ácido metacrílico (EUDRAGIT E100), celulose microcristalina, talco, laca de amarelo de quinoleína (E104).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo dos recipientes

Blisters termoformados branco opaco de PVC/alumínio.

Embalagens de 10, 16, 20 e 32 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoires Bailleul, SA
14-16, Avenue Pasteur

L-2310 Luxembourg
Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 4506580 no INFARMED, I.P. - 10 comprimidos dispersíveis
Registo nº 5982285 no INFARMED, I.P. - 16 comprimidos dispersíveis
Registo nº 4506689 no INFARMED, I.P. - 20 comprimidos dispersíveis
Registo nº 5327069 no INFARMED, I.P. - 32 comprimidos dispersíveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de maio de 1997
Data da última renovação: 07 de novembro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de janeiro de 2025