RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
MIRACLIN 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa contiene 115,4 mg di doxiciclina iclato (equivalente a doxiciclina base anidra mg 100).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Infezioni da germi Gram-positivi e Gram-negativi sensibili alle tetracicline.
Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia

Il dosaggio abituale di Miraclin per il trattamento di infezioni acute è di 2 compresse in una sola volta il primo giorno di cura; una compressa nei giorni successivi.
In caso di infezioni gravi seguire scrupolosamente le indicazioni del medico.
In tutte le infezioni da streptococco beta emolitico del gruppo A, il trattamento deve durare non meno di dieci giorni.

Al fine di ottenere la massima sicurezza terapeutica sarà opportuno, in ogni caso, eseguire un antibiogramma onde accertarsi che il ceppo di germi responsabili dell'affezione da trattare sia sensibile all'azione delle tetracicline.

Modo di somministrazione
Ogni dose dovrà essere assunta durante i pasti con abbondanti quantità d'acqua (un bicchiere colmo).
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.

La durata della terapia dipenderà dall'evoluzione dell'infezione; si consiglia comunque di non sospendere la terapia se non dopo la scomparsa della febbre e dei sintomi clinici.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo, alle tetracicline o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Disturbi ostruttivi dell'esofago, come restringimenti o acalasia.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Il prodotto non è indicato nei bambini fino a dodici anni di età (vedere paragrafo. 4.4 "popolazione pediatrica").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 della formazione dei denti (seconda metà della gravidanza, periodo neonatale e prima infanzia fino a 12 anni di età) può causare pigmentazione dentaria permanente (giallo-grigio-marrone); ciò si verifica soprattutto in seguito all'uso protratto di questi antibiotici ma è stato osservato dopo periodi di trattamento brevi ma ripetuti. È stata inoltre segnalata ipoplasia dello smalto, quindi la doxiciclina non deve essere somministrata a questo gruppo di pazienti, a meno che altri farmaci non siano disponibili o possano essere inefficaci o controindicati.

Gravi reazioni della cute

Gravi reazioni della cute, come dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono state riportate in pazienti in terapia con doxiciclina (vedere paragrafo 4.8). Se dovessero verificarsi gravi reazioni della cute, il trattamento con doxiciclina deve essere immediatamente interrotto e deve essere iniziata una terapia adeguata.

Ipertensione endocranica benigna

L'ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri) è stata associata all'uso delle tetracicline compresa la doxiciclina. L'ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri) è generalmente transitoria, tuttavia con le tetracicline, compresa la doxiciclina, sono stati riferiti casi di perdita permanente della vista secondaria all'ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri). Se si verifica un disturbo visivo durante il trattamento, è necessaria una tempestiva valutazione oftalmologica. Poiché la pressione endocranica può rimanere elevata per settimane dopo l'interruzione del farmaco, i pazienti devono essere monitorati fino alla stabilizzazione. L'uso concomitante di isotretinoina e doxiciclina deve essere evitato perché è noto che anche l'isotretinoina possa causare ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri).

Generali

Sono stati riportati, con assunzione a dosaggio pieno, casi di fontanelle bombate nei neonati. 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).

Lupus eritematoso sistemico (LES):
Le tetracicline possono causare riacutizzazione del LES (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni da spirochete:
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.

Candidiasi vaginale

L'impiego della doxiciclina può far aumentare l'incidenza di candidiasi vaginale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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.

E' 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
E' 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
E' 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 passa nel latte materno delle donne in allattamento così come qualsiasi tetraciclina, doxiciclina inclusa (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non è noto l'impatto dell'utilizzo di MIRACLIN sulla fertilità.

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

La frequenza è definita: molto comune ≥ 1/10, comune ≥ 1/100, < 1/10, non comune ≥ 1/1.000, < 1/100, raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000, molto raro <1/10.000, non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	***Molto comune ≥1/10***	***Comune ≥1/100, <1/10***	***Non comune ≥1/1.000, <1/100***	***Rara ≥1/10.000, <1.000***	***Non nota***
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia Anemia emolitica Neutropenia Eosinofilia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (compresi, shock anafilattico, reazione anafilattica, reazione anafilattoide Porpora di - Schönlein-Henoch, Ipotensione, Pericardite, Angioedema, Riacutizzazione		Rash da farmaco con Eosinofilia e Sintomi sistemici (sindrome *DRESS*) Reazione di Jarisch-Herxheimer [a]	

		di lupus eritematoso sistemico (vedere par. 4.4), Dispnea, Malattia da siero, Edema periferico, Tachicardia ed Orticaria)			
Patologie endocrine				Microscopiche pigmentazioni brune della tiroide	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Appetito ridotto, Anoressia, porfiria	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Fontanella sporgente, Ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri)[b]	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Tinnito	
Patologie dell'occhio				Disturbi visivi[c]	
Patologie vascolari				Rossore	
Patologie gastrointestinali		Nausea/vomito	Dispepsia (Pirosi/gastrite)	Colite pseudomembranosa, colite da C. difficile, Ulcere esofagee, Esofagite, Enterocolite, Lesioni infiammatorie (con crescita moniliale eccessiva) nella zona ano-genitale, Dolore addominale, Diarrea,	Alterazione del colore dei denti [d]

				Disfagia, Glossite	
Patologie epatobiliari				Epatotossicità, Epatite, Alterazioni della funzionalità epatica, ittero, pancreatite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee di fotosensibilizzazione	Eruzioni di tipo eritematoso o maculopapulare		Necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Dermatite esfoliativa, Foto-onicolisi, iperpigmentazione della cute [c)]	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Artralgia, Mialgia, Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie renali e urinarie				Aumento dell'azotemia (BUN)	

[a] nel contesto di infezioni da spirochete trattate con doxiciclina.

[b]In associazione alle tetracicline, tra cui Doxiciclina, è stata riferita ipertensione intracranica 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 una diagnosi di ipertensione endocranica. Se si sospetta un aumento della pressione endocranica durante il trattamento con tetracicline, la somministrazione deve essere interrotta.

[c] associata con ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri).

[d] con l'uso di doxiciclina è stata riportata un'alterazione del colore reversibile e superficiale dei denti permanenti, ma la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.
[e] con uso cronico di doxiciclina.

<u>Segnalazione delle reazioni avverse sospette.</u>

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

In caso di sovradosaggio praticare gastrolusi. L'emodialisi non è indicata in caso di sovradosaggio in quanto non modifica l'emivita sierica del prodotto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antibatterico per uso sistemico.
Codice ATC: J01AA02
La doxiciclina è un antibiotico a largo spettro, attivo a bassa concentrazione sia su germi Gram-positivi ed alcuni germi Gram-negativi, sia su rickettsie, micoplasma, clamidia, alcuni micobatteri tipici ed amebe. La doxiciclina si differenzia dalle altre tetracicline per l'elevato assorbimento intestinale e per la notevole durata dell'azione terapeutica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Miraclin è un antibiotico ad ampio spettro d'azione strutturalmente simile all'ossitetraciclina da cui differisce per la diversa farmacocinetica. Miraclin ha un tempo di dimezzamento molto maggiore, viene in parte riassorbito dai tubuli renali, così da poter essere somministrato a bassi dosaggi.

Assorbimento
La doxiciclina viene assorbita pressoché completamente nella parte alta del tubo digerente; la somministrazione durante i pasti non modifica il grado di assorbimento. Dopo un'ora dalla somministrazione si raggiungono tassi ematici terapeuticamente attivi, con un picco di concentrazione tra la seconda e la quarta ora. Nell'adulto, dopo assunzione orale di una dose di 200 mg, si è osservato: un picco ematico superiore a 3 mcg/ml; una concentrazione residua dopo 24 ore superiore a 1 mcg/ml; un'emivita ematica di 16-22 ore. Il legame con le proteine varia tra l'82% ed il 93% (legame debole).

Distribuzione
La doxiciclina presenta una buona diffusione intra ed extracellulare. Alla posologia normale si osservano tassi terapeuticamente attivi in: ovaie, utero, placenta, testicoli, prostata, vescica, reni, tessuto polmonare, pelle, muscoli, gangli linfatici, fegato, bile, stomaco, intestino, saliva. Nel liquido cefalo-rachidiano, la concentrazione è pari al 3-36% della concentrazione sierica, 4 ore dopo la somministrazione di 200 mg di farmaco.

Eliminazione
Il 60% circa della dose somministrata viene eliminato con le feci, il rimanente con le urine. In caso di insufficienza renale diminuisce l'eliminazione renale ed aumenta quella fecale; ciò nonostante, sono stati riportati casi di accumulo in pazienti con insufficienza renale. La rimozione mediante emodialisi è insignificante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} 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.

Tossicità subacuta: l'accrescimento corporeo, i conteggi ematici e l'esame autoptico dei principali organi di animali trattati con doxiciclina per 8 settimane alla dose di 100 mg/kg pro die non hanno mostrato differenze significative rispetto ai controlli.
Inoltre, nel ratto e nel coniglio, non si sono evidenziati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
cellulosa microcristallina, calcio fosfato dibasico, crospovidone, amido di mais, magnesio stearato, carbossimetilamido sodico, talco, sodio laurilsolfato, silice colloidale.

6.2 Incompatibilità
Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore
10 compresse confezionate in blister di Alu/PVC/PVDC.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
LABORATORIO FARMACOLOGICO MILANESE S.r.l.- Via Monterosso 273, 21042 Caronno Pertusella (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC n.022211039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data di prima autorizzazione: marzo 1971
Data dell'ultimo rinnovo: novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
06/2022