

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vibramicina, 100 mg, comprimidos dispersíveis.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido dispersível contém 106,045 mg de doxiciclina mono-hidratada equivalente a 100 mg de doxiciclina base.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A doxiciclina está indicada para o tratamento das seguintes infeções causadas por microrganismos sensíveis, nomeadamente:

Infeções do trato respiratório  
Pneumonia adquirida na comunidade;  
Exacerbação bacteriana aguda da bronquite crónica;  
Sinusite bacteriana.

Infeções do trato urinário  
Infeções não complicadas do trato urinário.

Doenças sexualmente transmissíveis  
Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*;  
Infeções uretrais, endocervicais ou retais, não complicadas, causadas por *Chlamydia trachomatis*;  
Epidídimo-orquite aguda causada por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*;  
Granuloma inguinal (Donovanose) causado por *Calymmatobacterium granulomatis*;  
Uretrite não gonocócica (UNG) causada por *Ureaplasma urealyticum* (T-Mycoplasma);  
A doxiciclina é uma alternativa no tratamento de sífilis causada por *Treponema pallidum* e gonorreia não complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae*.

Infeções cutâneas e dos tecidos moles  
Infeções, cutâneas e dos tecidos moles.  
Na acne grave a doxiciclina pode ser uma terapêutica adjuvante útil.  
A doxiciclina é uma alternativa no tratamento de framboesia causada por *Treponema pertenue*.

Infeções oculares  
Tracoma causado por *Chlamydia trachomatis*, embora nem sempre o agente infeccioso seja eliminado, conforme demonstrado por imunofluorescência.  
A conjuntivite de inclusão causada por *Chlamydia trachomatis* pode ser tratada com doxiciclina por via oral, administrada isoladamente ou em associação com agentes tópicos.

Rickettsiose  
Febre das montanhas rochosas, tifo e grupo do tifo, febre Q, rickettsiose varicelosa e febres da carraça causadas por Rickettsiae.

Outras infeções  
Psitacose causada por *Chlamydia psittaci*;  
Brucelose causada por *Brucella sp.* (associada a outro antibacteriano, como a estreptomicina ou a rifampicina);  
Cólera causada por *Vibrio cholerae*;  
Malária causada por *Plasmodium falciparum* (nas zonas onde haja resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina);

Leptospirose causada pelo género *Leptospira*;  
Na amebíase intestinal aguda, a doxiciclina pode ser um útil adjuvante dos amebicidas;  
Carbúnculo causado por *Bacillus anthracis*, incluindo carbúnculo por inalação (pós-exposição): para reduzir a incidência ou progressão da doença após exposição ao *Bacillus anthracis* através de aerossóis;  
Peste causada por *Yersinia pestis*;  
Estadio inicial da doença de Lyme (Estadio 1 e 2) causada por *Borrelia burgdorferi*;  
Febre recorrente do piolho causada por *Borrelia recurrentis*;  
Febre recorrente da carraça causada por *Borrelia duttonii*.

A doxiciclina está também indicada para o tratamento de infeções causadas pelos seguintes microrganismos Gram-negativo:

- *Acinetobacter sp.*;
- *Bacteroides sp.*;
- *Fusobacterium sp.*;
- Tularemia causada por *Francisella tularensis*;
- Bartonelose causada por *Bartonella bacilliformis*;
- *Campylobacter fetus*.

Quando a penicilina está contraindicada, a doxiciclina é uma alternativa no tratamento de:

- Actinomicose causada por *Actinomyces sp.*;
- Infeções causadas por *Clostridium sp.*;
- Listeriose causada por *Listeria monocytogenes*;
- Angina de Vincent (gingivite ulcerativa necrosante aguda) causada por *Leptotrichia buccalis* (anteriormente *Fusobacterium fusiforme*).

A doxiciclina está indicada na profilaxia das seguintes situações: tifo rural da Malásia causado por *Rickettsia tsutsugamushi*; diarreia do viajante causada por *Escherichia coli* enterotóxica, leptospirose e malária.

Devem ser tomadas em consideração as orientações nacionais e/ou locais sobre o uso apropriado dos medicamentos antibacterianos.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

##### **Dosagem:**

Convém recordar que a doxiciclina difere de outras tetraciclina, no que diz respeito à dose usual e à frequência da administração. Quando se excede a dose recomendada a incidência de efeitos secundários pode aumentar. Depois dos sintomas e da febre terem desaparecido, o tratamento deve prosseguir durante, pelo menos, mais 24 a 48 horas. Nas infeções estreptocócicas, o tratamento deve manter-se durante 10 dias, a fim de prevenir o desenvolvimento de febre reumática ou de glomerulonefrite.

A dose usual 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 (particularmente infeções crónicas do trato urinário), a dose diária de 200 mg deve manter-se durante todo o tratamento.

Crianças de idade superior a 8 anos: Em crianças com peso igual ou inferior a 45 kg a dose recomendada é de 4,4 mg/kg de peso corporal (administrados diariamente de uma só vez ou divididos em duas tomas no primeiro dia de tratamento), seguida de 2,2 mg/kg de peso corporal (administrados diariamente de uma só vez ou divididos em duas tomas) nos dias seguintes. No tratamento de infeções mais graves pode usar-se uma dose diária até 4,4 mg/kg de peso corporal. As crianças com peso superior a 45 kg devem ser medicadas com a dose para adultos (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização: Utilização em crianças).

Recomendações posológicas em infeções específicas:

A febre recorrente do piolho e da carraça e o tifo causado por piolho têm sido tratados com êxito com uma dose única de 100 mg ou 200 mg, de acordo com a gravidade, administrada por via oral. Como alternativa para diminuir o risco de persistência ou recorrência da febre recorrente da carraça, é recomendada a administração de 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas, durante 7 dias.

Estadio inicial da doença de Lyme (Estadio 1 e 2): 100 mg de doxiciclina administrados duas vezes por dia, por via oral, durante 14-60 dias, de acordo com os sinais clínicos, sintomas e resposta.

Infeção uretral, endocervical ou retal, não complicada, no adulto, causada por *Chlamydia trachomatis*: 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante 7 dias.

Epidídimo-orquite aguda causada por *C.trachomatis* ou *N.gonorrhoeae*: 250 mg IM de ceftriaxona ou outra cefalosporina adequada em dose única, juntamente com 100 mg de doxiciclina por via oral, duas vezes ao dia, durante 10 dias.

Uretrite não gonocócica (UNG) causada por *Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 7 dias.

Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*: 100 mg de doxiciclina, por via oral, duas vezes ao dia, durante 21 dias no mínimo.

Infeções gonocócicas não complicadas do colo do útero, reto ou uretra, nas quais os gonococos permanecem totalmente sensíveis: recomenda-se 100 mg de doxiciclina, por via oral, duas vezes ao dia, durante 7 dias, juntamente com o co-tratamento com uma cefalosporina ou quinolona adequadas, tais como as seguintes: cefixima 400 mg por via oral em dose única, ou ceftriaxona 125 mg intramuscular (IM) em dose única, ou ciprofloxacina 500 mg, por via oral, em dose única ou ofloxacina 400 mg, por via oral, em dose única.

Infeções gonocócicas não complicadas da faringe, nas quais os gonococos permanecem totalmente sensíveis: recomenda-se doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 7 dias, juntamente com uma cefalosporina ou quinolona adequadas, tais como as seguintes: ceftriaxona 125 mg IM em dose única, ou ciprofloxacina 500 mg, por via oral, em dose única ou ofloxacina 400 mg, por via oral, em dose única.

Propõe-se que seja utilizada, no tratamento empírico de algumas infeções sexualmente transmissíveis, a associação de uma cefalosporina ou de uma quinolona com doxiciclina, de modo a alargar o espectro de ação antibacteriano e diminuir a possibilidade de falência terapêutica por desenvolvimento de *Nesseria gonorrhoeae* com resistência a antibióticos.

Sífilis primária e secundária: Os doentes alérgicos à penicilina, com sífilis primária ou secundária podem ser tratados com o seguinte regime posológico como alternativa à terapêutica com penicilina: doxiciclina 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante duas semanas.

Sífilis latente e terciária: Os doentes alérgicos à penicilina, com sífilis secundária ou terciária podem ser tratados com o seguinte regime posológico como alternativa à terapêutica com penicilina: doxiciclina 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia durante duas semanas, se se souber que a duração da infeção é inferior a um ano. Caso contrário, a doxiciclina deve ser administrada durante quatro semanas.

Doença inflamatória pélvica aguda (DIP):

Doente internado - Doxiciclina 100 mg a cada 12 horas, juntamente com cefoxitina 2 g IV a cada seis horas ou cefotetano 2 g IV a cada 12 horas durante pelo menos quatro dias e pelo menos 24 a 48 horas depois de o doente ter melhorado. Depois, prosseguir com a doxiciclina 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia até completar 14 dias de tratamento no total.

Doente ambulatorio - Doxiciclina 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia durante 14 dias como terapêutica adjuvante com ceftriaxona 250 mg IM uma vez, ou cefoxitina 2 g IM, juntamente com probenecida 1 g, por via oral, numa única dose, concomitantemente, por uma vez, ou outra cefalosporina de terceira geração (por exemplo, ceftizoxima ou cefotaxima) por via parentérica.

Acne Vulgaris: 50 mg – 100 mg diários até 12 semanas.

No tratamento da malária causada por falciparum resistente à cloroquina: 200 mg por dia durante pelo menos 7 dias. Atendendo à gravidade potencial da infeção, deve administrar-se em associação com a doxiciclina um esquizontocida de efeito rápido como seja a quinina; a dose recomendada de quinina varia em diferentes regiões.

Na profilaxia da malária: 100 mg por dia, nos adultos; nas crianças com mais de 8 anos, a dose é de 2mg/kg, uma vez por dia, até à dose do adulto. A profilaxia pode começar 1-2 dias antes da viagem para uma zona atingida por malária. A profilaxia deve ser prosseguida durante a estadia e durante quatro semanas após o doente ter deixado a zona atingida por malária.

No tratamento e profilaxia seletiva da cólera no adulto: 300 mg em dose única.

Na prevenção do tifo rural da Malásia: 200 mg em dose única oral.

Na prevenção da diarreia do viajante no adulto: 200 mg no primeiro dia de viagem (administrados de uma só vez ou 100 mg a cada 12 horas), seguidos de 100 mg diários durante toda a estadia. Não se dispõe de dados sobre o uso profilático do fármaco para além de 21 dias.

Na prevenção da leptospirose: 200 mg, por via oral, por semana, enquanto durar a estadia e 200 mg no fim da viagem. Não se dispõe de dados sobre o uso profilático do fármaco para além de 21 dias.

No tratamento da leptospirose: 100 mg, por via oral, duas vezes por dia, durante 7 dias.

Tratamento do carbúnculo:

Carbúnculo sistémico ou por inalação

ADULTOS: 100 mg de doxiciclina por via endovenosa duas vezes por dia, em associação com um ou dois antibióticos com atividade *in vitro* contra a estirpe em causa (i.e. ampicilina, penicilina, clindamicina, claritromicina, imipenem, vancomicina, rifampicina ou cloranfenicol). Após a situação clínica estabilizar, a terapêutica deve ser substituída por monoterapia com 100 mg de doxiciclina por via oral, duas vezes por dia até completar 60 dias de terapêutica.

CRIANÇAS: a dose de doxiciclina a administrar, em associação com um ou dois antibióticos com atividade *in vitro* contra a estirpe em causa, para crianças com peso corporal inferior a 45 kg, é de 2,2 mg/kg de peso corporal, por via endovenosa, duas vezes por dia, durante 60 dias. Crianças com 45 kg ou mais devem seguir a mesma posologia que os adultos. Nas crianças a terapêutica pode ser substituída por monoterapia com 100 mg de doxiciclina por via oral, duas vezes por dia, de modo a completar 60 dias de terapêutica, após a situação clínica estabilizar e se o microrganismo responsável for resistente a outros antibióticos com melhor perfil de segurança neste grupo etário (ver secção 4.4 Utilização em crianças).

A doxiciclina não está indicada se coexistir meningite por *Bacillus anthracis*, pela baixa penetração deste fármaco no sistema nervoso central.

Carbúnculo cutâneo

ADULTOS: 100 mg de doxiciclina por via oral, duas vezes por dia, durante 7 a 10 dias (durante 60 dias no contexto de bioterrorismo).

CRIANÇAS: Se houver suspeita de que o microrganismo responsável é resistente a outros antibióticos com melhor perfil de segurança neste grupo etário, a dose de doxiciclina, para crianças com peso corporal inferior a 45 kg, é de 2,2 mg/kg de peso corporal por via oral duas vezes por dia durante 60 dias. Crianças com 45 kg ou mais devem seguir a mesma posologia que os adultos. Após melhoria clínica e se o microrganismo isolado se revelar sensível a penicilina, a terapêutica pode ser alterada para amoxicilina, de modo a completar 60 dias de terapêutica (ver secção 4.4 Utilização em crianças).

Profilaxia pós-exposição do carbúnculo por inalação:

ADULTOS: 100 mg de doxiciclina por via oral, duas vezes por dia durante 60 dias.

CRIANÇAS: para crianças com peso corporal inferior a 45 kg, a dose a administrar é de 2,2 mg/kg de peso corporal, por via oral, duas vezes por dia, durante 60 dias. Crianças com 45 kg ou mais devem seguir a mesma posologia que os adultos. Se o microrganismo isolado se revelar sensível a penicilina, a terapêutica pode ser alterada para amoxicilina, de modo a completar 60 dias de terapêutica (ver secção 4.4 Utilização em crianças).

Estudos efetuados até à data indicam que a administração de doxiciclina, nas doses usuais recomendadas, não determina acumulação excessiva do antibiótico nos doentes com disfunção renal.

Administração

Os comprimidos dispersíveis de doxiciclina sob a forma de sal mono-hidratado podem ser ingeridos inteiros, com quantidade adequada de líquido, ou, em alternativa, podem ser administrados depois de obter uma suspensão em pelo menos 50 ml de água, seguida da sua ingestão. O doente deve ser instruído a permanecer na posição ortostática durante pelo menos 30 minutos após a toma e a não tomar o medicamento antes de se deitar.

A fim de reduzir o risco de irritação ou ulceração esofágica, recomenda-se que as cápsulas e os comprimidos da classe das tetraciclina sejam ingeridos com quantidade suficiente de líquido.

No caso de ocorrer irritação gástrica, recomenda-se a administração de doxiciclina com um alimento ou leite. Estudos realizados indicaram que a absorção de doxiciclina não é acentuadamente influenciada pela ingestão simultânea de alimentos ou leite.

### 4.3 Contraindicações

Este medicamento está contraindicado nos indivíduos que já evidenciaram hipersensibilidade à doxiciclina ou a qualquer um dos excipientes de Vibramicina, ou a alguma tetraciclina.

Está também contraindicado na gravidez, período de aleitamento e em crianças até aos 8 anos de idade, exceto na ausência de outras alternativas terapêuticas.

Vibramicina 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

À semelhança das restantes tetraciclina, a doxiciclina forma um complexo de cálcio estável em qualquer tecido ósseo em formação. Em prematuros aos quais foi administrada tetraciclina por via oral em doses de 25 mg/kg cada seis horas, foi observada uma diminuição na taxa de crescimento do perónio. Esta reação foi reversível com a descontinuação do fármaco.

O emprego de fármacos da classe das tetraciclina 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-cinza-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. Consequentemente, a doxiciclina não deve ser utilizada nestes grupos de doentes a não ser que outros fármacos não estejam disponíveis, não sejam provavelmente eficazes ou estejam contraindicados.

No entanto, a doxiciclina pode ser administrada para tratamento do carbúnculo, incluindo carbúnculo por inalação (pós-exposição), nestes grupos de doentes apenas até ao esclarecimento da sensibilidade do *Bacillus anthracis* às penicilinas.

#### Geral

Têm sido relatadas, com a administração das dosagens terapêuticas completas, fontanelas protuberantes em crianças e hipertensão intracraniana benigna em adultos. Com a descontinuação do fármaco estas situações desapareceram rapidamente.

Tem sido relatada colite pseudomembranosa com a quase totalidade dos agentes antibacterianos, incluindo a doxiciclina, variando na gravidade desde ligeira até potencialmente fatal. É importante considerar este diagnóstico em doentes com diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

A utilização de antibióticos pode determinar por vezes a proliferação de microrganismos não sensíveis, incluindo fungos. A observação constante do doente torna-se indispensável. Em presença de um microrganismo resistente, deve interromper-se o antibiótico e instituir-se a terapêutica apropriada.

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 o medicamento após suspensão num copo cheio de água, permanecer de pé e não tomarem o medicamento antes de se deitar (ver secção 4.2).

A ação antianabólica das tetraciclina pode causar um aumento do azoto ureico do sangue. Estudos até à data indicam que este efeito antianabólico não se verifica com o emprego da doxiciclina nos doentes com disfunção renal.

Têm sido raramente relatadas alterações na função hepática, causadas pela administração de tetraciclina, incluindo a doxiciclina, tanto por via oral como parentérica.

Em tratamentos prolongados, deve ser efetuada a avaliação laboratorial periódica dos sistemas de órgãos, incluindo estudo hematopoiético, renal e hepático.

Em alguns indivíduos medicados com tetraciclina, incluindo a doxiciclina, foi observada fotossensibilidade, que se manifestou por exagerada queimadura solar. Os doentes com probabilidade de se exporem à luz solar direta ou à luz ultravioleta devem ser avisados que esta reação pode ocorrer com as tetraciclina e, ao primeiro sinal de eritema cutâneo, o tratamento deve ser descontinuado.

No tratamento de doenças venéreas em que se suspeite de sífilis concomitante, devem utilizar-se os meios de diagnóstico apropriados, incluindo observação em campo escuro. Em tais situações, devem ser efetuados testes serológicos mensais durante pelo menos 4 meses.

As infecções provocadas por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A devem ser tratadas durante pelo menos 10 dias.

Nas infecções do trato respiratório superior provocadas por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, a penicilina é usualmente o fármaco de escolha, incluindo a profilaxia da febre reumática.

Em alguns doentes com infecções 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 infecções por espiroquetas e é geralmente autolimitante.

Lúpus eritematoso sistêmico: as tetraciclina podem causar a exacerbação do Lúpus eritematoso sistêmico (ver secção 4.8).

As tetraciclina não são o fármaco de escolha no tratamento de infecções estafilocócicas.

Uma certa percentagem de estirpes de *Streptococcus pyogenes* e de *Enterococcus faecalis* mostrou-se resistente às tetraciclina (ver secção 5.1).

Informações a transmitir aos doentes – todos os doentes sob tratamento com doxiciclina devem ser avisados:

A evitar exposição excessiva à luz solar ou luz ultravioleta artificial durante o tratamento com doxiciclina e a suspender o tratamento se ocorrer fototoxicidade (por exemplo, erupção cutânea, etc.). Deve-se utilizar um protetor ou bloqueador solar.

A ingerir muitos líquidos durante a toma de doxiciclina, de forma a reduzir o risco de irritação esofágica e ulceração.

De que a absorção das tetraciclina é reduzida com a administração simultânea de subsalicilato de bismuto.

De que a utilização de doxiciclina pode aumentar a incidência de candidíase vaginal.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Têm havido relatos de tempo de protrombina prolongado em doentes submetidos a terapêutica com varfarina e doxiciclina. Porque as tetraciclina mostraram deprimir a atividade da protrombina plasmática, pode haver necessidade de reduzir a dose dos anticoagulantes nos doentes também sujeitos a esta terapêutica.

Uma vez que os fármacos bacteriostáticos podem interferir com a ação bactericida da penicilina, desaconselha-se a administração concomitante da doxiciclina com a penicilina.

A absorção das tetraciclina é diminuída pela ingestão de antiácidos contendo alumínio, cálcio e magnésio ou outros fármacos contendo estes cátions e por medicamentos que contenham ferro e sais de bismuto.

O álcool, os barbituratos, a carbamazepina e a fenitoína diminuem a semivida plasmática da doxiciclina.

Já foi referido que o uso concomitante de tetraciclina e metoxiflurano resulta em toxicidade renal de consequências fatais.

A eficácia dos contraceptivos orais pode ser diminuída pela administração concomitante de tetraciclina.

#### **Interação com testes laboratoriais**

Podem ocorrer falsas elevações dos níveis urinários de catecolaminas devido a interferência com o teste de fluorescência.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

##### **Utilização durante a Gravidez**

A doxiciclina não foi estudada em mulheres grávidas. Por tal facto, não deve ser usada durante a gravidez a não ser que, na opinião do médico, os benefícios potenciais compensem os riscos (ver secção 4.4).

Os resultados dos estudos em animais indicam que as tetraciclinas atravessam a placenta, são detetadas nos tecidos do feto e podem ter efeitos tóxicos no desenvolvimento do feto (muitas vezes descritos como atraso no desenvolvimento da estrutura óssea).

Estudos efetuados em animais com doxiciclina não revelaram risco de teratogenicidade.

##### **Aleitamento**

À semelhança das restantes tetraciclinas, a doxiciclina forma um complexo de cálcio estável em qualquer tecido ósseo em formação. Em prematuros aos quais foi administrada tetraciclina por via oral em doses de 25 mg/kg cada seis horas, foi observada uma diminuição na taxa de crescimento do perónio. Esta reação foi reversível com a descontinuação do fármaco (ver secção 4.4).

As tetraciclinas, incluindo a doxiciclina, estão presentes no leite da mulher lactante medicada com fármacos desta classe, pelo que se deve evitar a sua administração na mulher que amamenta.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O efeito da doxiciclina sobre a capacidade de conduzir ou utilizar maquinaria pesada não foi estudado. Não existem evidências que sugiram que a doxiciclina possa afetar estas capacidades.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os seguintes acontecimentos adversos foram observados em doentes sob terapêutica com tetraciclinas, incluindo a doxiciclina e encontram-se aqui descritos de acordo com a terminologia MEDRA.

Os acontecimentos adversos encontram-se classificados de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, <1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000, <1/100$ ) e raros ( $\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$ ), muito raros ( $<1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia e eosinofilia.

Doenças do sistema imunitário

Raros: Reações de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático, anafilaxia, reação anafilactoide, púrpura anafilactoide, hipotensão, pericardite, edema angioneurótico, exacerbação do lúpus eritematoso sistémico (ver secção 4.4), dispneia, doença do soro, edema periférico, taquicardia e urticária.

Desconhecido: reação de Jarisch-Herxheimer (ver secção 4.4).

Doenças endócrinas

Raros: Tem sido relatado que as tetraciclinas, quando administradas por períodos de tempo prolongados, causam coloração microscópica castanha-preta das glândulas tiroideias. Não se conhece a ocorrência de alterações nos estudos da função tiroideia.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Raros: anorexia.

Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes: Cefaleias

Raros: Fontanelas protuberantes em crianças e hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro)<sup>a</sup> em adultos.

Afeções oculares

Raros: Perturbação visual <sup>b</sup>

Afeções do ouvido e do labirinto

Raros: Acufenos.

Vasculopatias

Raros: Rubefação.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas

Pouco frequentes: Vômitos, diarreia e glossite

Raros: Dor abdominal, disfagia, dispepsia, enterocolite, colite pseudomembranosa, diarreia causada por *C. difficile* e lesões inflamatórias (com proliferação por *Monilia*) na região anogenital. Estas reações foram desencadeadas tanto com administração oral como parentérica de tetraciclina.

Foram notificados casos de esofagite e ulceração esofágica em doentes a quem foram administradas cápsulas ou comprimidos (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares

Raros: Função hepática alterada, hepatite.

Foram notificados casos raros de hepatotoxicidade.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Eritema, incluindo eritema maculopapular e eritematoso, reações cutâneas de fotossensibilidade

Raros: Dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4).

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Raros: Artralgia e mialgia.

Doenças renais e urinárias:

Raros: aumento do azoto ureico do sangue (ver secção 4.4).

<sup>a</sup> A hipertensão intracraniana benigna associada às tetraciclina, incluindo a doxiciclina, foi notificada com os seguintes possíveis sintomas: cefaleia, vômitos, perturbações visuais incluindo visão turva, escotoma, diplopia ou perda permanente de visão. A manifestação dos sintomas clínicos, induzindo a cefaleia ou as perturbações visuais, devem sugerir o diagnóstico de hipertensão intracraniana. Se se suspeitar de um aumento na pressão intracraniana durante o tratamento com tetraciclina, a administração deve ser descontinuada.

<sup>b</sup> Associada à Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro).

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 através de:

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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**



Em caso de sobredosagem, suspender o tratamento e instituir terapêutica sintomática e medidas de suporte. A diálise, porque não altera o tempo de semivida, não se revela de qualquer utilidade no tratamento de sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação farmacoterapêutica: 1.1.6. Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Cloranfenicol e tetraciclinas.

Código ATC: J01AA02.

#### Modo de ação

A doxicilina, um antibiótico do grupo das tetraciclinas, inibe a tradução proteica em bactérias através da ligação à subunidade ribossomal 30S e bloqueio da entrada de moléculas amino-acil tRNA para o local A do ribossoma, impedindo assim, a incorporação de resíduos de aminoácidos na elongação das cadeias peptídicas.

- Relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD):

Estudos em animais indicam que o índice PK/PD utilizado para prever a eficácia da doxicilina é a razão entre a área sob a curva concentração versus tempo (AUC) e a concentração inibitória mínima (CIM).

- Mecanismos de resistência;

Os principais mecanismos de resistência à doxicilina são:

- produção de bombas de efluxo, diminuindo a concentração intracelular do antibiótico, e
- produção de proteínas que protegem o ribossoma da ação da doxicilina

Valores de concentração crítica (*breakpoints*)

Dados EUCAST (versão 2.2,2008-08-19) para a doxicilina:

Microrganismo	Suscetível	Resistente
Enterobacteriaceae	----	
Pseudomonas	----	
Acinetobacter	----	
Staphylococcus	≤ 1	>2
Enterococcus	----	
Streptococcus A, B, C, G	≤ 1	>2
S. pneumoniae	≤ 1	>2
Outros estreptococos	----	
Haemophilus influenzae/ Moraxella catarrhalis	≤ 1	>2
Neisseria gonorrhoeae	EI	
Neisseria meningitidis	----	
Anaeróbios Gram positivo	Nota1	
Anaeróbios Gram neqativo	Nota1	

Os microrganismos sensíveis a tetraciclina são também sensíveis a doxicilina e minociclina. Alguns estafilococos, estreptococos e *H. influenzae* resistentes a tetraciclina podem ser sensíveis a minociclina e/ou doxicilina.

---- = Não está recomendado que se teste a sensibilidade uma vez que a espécie não é um alvo adequado para tratamento com doxicilina.

EI = A evidência de que a espécie seja um alvo adequado para tratamento com doxicilina é insuficiente.

Nota1 = Para as bactérias anaeróbias existe evidência clínica de atividade em infecções intra-abdominais mistas, mas não existe correlação entre os valores da concentração inibitória mínima, dados de PK/PD e o resultado clínico. Por este motivo não é fornecido *breakpoint* para teste de sensibilidade.

## Espetro antibacteriano

A suscetibilidade das espécies bacterianas à doxaciiclina é apresentada na tabela seguinte.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geográfica e temporalmente para as espécies selecionadas, devendo existir informação local sobre esta, especialmente quando se tratam de infeções graves. Se necessário, deverá existir aconselhamento por parte de um perito quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em alguns tipos de infeções é questionável.

<b>Espécies frequentemente suscetíveis</b>
<b>Bactérias aeróbias gram-positivas</b>
<b>Bactérias aeróbias gram-negativas</b>
Bartonella bacilliformis Brucella spp. Calymmatobacterium granulomatis Campylobacter fetus Francisella tularensis (anteriormente conhecida como Pasteurella tularensis) Haemophilus ducreyi Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Vibrio cholera (anteriormente conhecida como Vibrio comma) Yersinia Pestis (anteriormente conhecida como Pasteurella pestis)
<b>Outras</b>
Actinomyces spp. Bacillus anthracis Balantidium coli Borrelia burgdorferi Borrelia duttonii Borrelia recurrentis Chlamydia psittaci Chlamydia trachomatis Clostridium spp. Entamoeba spp. Fusobacterium spp. Leptotrichia buccalis (anteriormente conhecida como Fusobacterium fusiforme) Leptospira spp. Listeria monocytogenes Mycoplasma pneumoniae Plasmodium falciparum (apenas formas eritrocíticas assexuadas) Propionibacterium acnes Rickettsiae Treponema pallidum Treponema pertenue Ureaplasma urealyticum
<b>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</b>
<b>Bactérias aeróbias gram-positivas</b>
Streptococcus alfa-hemolíticos (grupo viridans) Grupo Enterococcus (E. faecalis e E. faecium) Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes

## **Bactérias aeróbias gram-negativas**

Acinetobacter spp. (anteriormente conhecidas como espécies Mima e Herellea)  
Bacteroides spp.  
Enterobacter aerogenes  
Escherichia coli  
Klebsiella spp.  
Neisseria gonorrhoeae  
Shigella spp.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### **Absorção**

As tetraciclinas são prontamente absorvidas.

Administrada por via oral, a doxiciclina é quase completamente absorvida. Estudos referidos até à data indicam que a absorção da doxiciclina não é consideravelmente influenciada pela ingestão de alimentos ou leite, ao contrário do que se verifica com outras tetraciclinas.

Demonstrou-se em voluntários que o pré-tratamento com o inibidor gástrico da bomba de prótons omeprazol não influencia a biodisponibilidade da doxiciclina, quando esta é administrada sob a forma mono-hidratada.

#### **Distribuição**

Fixam-se em diversos graus às proteínas plasmáticas.

#### **Excreção**

São concentradas pelo fígado na biliar e são eliminadas pelas fezes e pela urina em elevadas concentrações e numa forma biologicamente ativa.

#### **Populações especiais**

##### **Insuficiência renal**

Após a administração de uma dose de 200 mg a voluntários adultos, os picos séricos médios de doxiciclina foram de 2,6 microgramas/ml às duas horas, tendo diminuído para 1,45 microgramas/ml às 24 horas. A excreção renal da doxiciclina é cerca de 40%/72 horas em indivíduos com função renal normal (depuração da creatinina cerca de 75 ml/min). Esta percentagem de excreção pode cair para valores de 1-5%/72 horas em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <10 ml/min). Estudos efetuados não revelaram diferença significativa na semivida sérica da doxiciclina (limites de 18 a 22 horas) em indivíduos com função renal normal ou com insuficiência renal grave.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica não indicam riscos de genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva para a doxiciclina, tendo-se observado unicamente um decréscimo da velocidade em linha reta dos espermatozoides, sem alteração da fertilidade masculina.

Num estudo de carcinogenicidade em ratos, as fêmeas apresentaram um aumento do número de tumores benignos da glândula mamária, útero e tireoide. Estes achados foram considerados como consistentes com um efeito hormonal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina, estearato de magnésio e sílica coloidal anidra.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister em PVC/alumínio com 16 comprimidos dispersíveis.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park - Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

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

Nº de registo: 5215801 - 16 comprimidos dispersíveis, 100 mg, blister de PVC/Alu

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

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

17 de fevereiro de 2020