

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vibramicina 100 mg comprimido dispersível.

### 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 Vibramicina 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

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 de *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*;  
Estádio inicial da doença de Lyme (Estádio 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

### Posologia

Convém recordar que a doxiciclina difere de outras tetraciclinas, 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.

### Adultos e crianças com idades entre os 12 e inferior a 18 anos

A dose habitual de Vibramicina no doente adulto e crianças com idades entre os 12 e inferior a 18 anos 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.

### Utilização em crianças com idades entre os 8 e inferior a 12 anos (ver secção 4.4)

A utilização de doxiciclina no tratamento de infeções agudas em crianças com idades entre os 8 e inferior a 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.

### Utilização em crianças desde o nascimento até uma idade inferior aos 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).

### 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.

Estádio inicial da doença de Lyme (Estádio 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 por dia, durante 7 dias.

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

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

Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*: 100 mg de doxiciclina, por via oral, duas vezes por 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 por dia, durante 7 dias, juntamente com o cotratamento com uma cefalosporina ou quinolona adequadas, tais como as seguintes: cefixima 400 mg por via oral em dose única, ou 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.

Infeções gonocócicas não complicadas da faringe, nas quais os gonococos permanecem totalmente sensíveis: recomenda-se doxiciclina 100 mg por via oral, duas vezes por 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 infecções 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 *Nisseria 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 por dia, durante 2 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 por dia durante 2 semanas, se se souber que a duração da infecção é inferior a 1 ano. Caso contrário, a doxiciclina deve ser administrada durante 4 semanas.

Doença inflamatória pélvica aguda (DIP):

Doente internado - Doxiciclina 100 mg a cada 12 horas, juntamente com cefoxitina 2 g intravenoso (IV) a cada seis horas ou cefotetano 2 g IV a cada 12 horas durante pelo menos 4 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 por dia até completar 14 dias de tratamento no total.

Doente ambulatorio - Doxiciclina 100 mg, por via oral, duas vezes por 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 *P. falciparum* resistente à cloroquina: 200 mg por dia durante pelo menos 7 dias. Atendendo à gravidade potencial da infecção, 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 2 mg/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 4 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 numa só vez ou 100 mg a cada 12 horas), seguidos de 100 mg diários durante toda a estadia. Não se dispõe de dados sobre a utilização profilática 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 a utilização profilática 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 (pós-exposição)

**ADULTOS:** 100 mg de doxiciclina por via intravenosa duas vezes por dia, em associação com um ou dois antibióticos com atividade *in vitro* contra a estirpe em causa (por exemplo, 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 intravenosa, 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 à 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 à penicilina, a terapêutica pode ser alterada para amoxicilina, de modo a completar 60 dias de terapêutica (ver secção 4.4 Utilização em crianças).

#### Febre das montanhas rochosas

A doxiciclina é o tratamento de primeira linha para adultos e crianças de todas as idades:

**ADULTOS:** 100 mg a cada 12 horas.

**CRIANÇAS:** para crianças com peso corporal inferior a 45 kg, a dose a administrar é de 2,2 mg/kg de peso corporal, duas vezes por dia. Crianças com 45 kg ou mais devem seguir a mesma posologia que os adultos. (ver secção 4.4, Utilização em crianças).

Os doentes devem ser tratados durante, pelo menos, 3 dias após a diminuição da febre e até que haja evidência de melhoria clínica. A duração mínima de tratamento é de 5 a 7 dias.

#### Compromisso renal

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

#### Administração

Os comprimidos dispersíveis de doxiciclina podem ser ingeridos inteiros, com quantidade adequada de líquido, ou podem ser suspensos em cerca de 50 ml de água.

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**

Hipersensibilidade à substância ativa, a algumas tetraciclinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### Gravidez

A Vibramicina está contraindicada em mulheres grávidas. Pensa-se que os riscos associados à utilização de tetraciclinas 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 tetraciclinas são excretadas no leite materno, sendo assim contraindicado em mulheres a amamentar (ver secção 4.4 acerca da utilização durante o desenvolvimento dos dentes).

Em 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 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 a cada seis horas, foi observada uma diminuição na taxa de crescimento do perónio. Esta reação foi reversível com a descontinuação do fármaco.

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 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 estejam disponíveis, não sejam provavelmente eficazes ou estejam contraindicados.

#### Geral

Reações cutâneas graves, como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) foram

notificadas em doentes tratados com doxiciclina (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações cutâneas graves, a doxiciclina deverá ser descontinuada imediatamente e deverá ser instituída terapêutica adequada.

A hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro) foi associada à utilização de tetraciclina, incluindo a doxiciclina. A hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro) é normalmente temporária, no entanto, foram notificados casos de perda visual permanente no seguimento da ocorrência de hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro) com a utilização de tetraciclina, incluindo a doxiciclina. Caso ocorram perturbações visuais durante o tratamento, justifica-se a avaliação oftalmológica imediata. Considerando que a pressão intracraniana pode permanecer elevada durante semanas após a descontinuação do fármaco, os doentes devem ser monitorizados até que estabilizem. A utilização concomitante de isotretinoína e doxiciclina deve ser evitada porque a isotretinoína também é conhecida por causar hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro).

Tem sido notificada 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 deitarem (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 compromisso renal.

Têm sido raramente notificadas 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 infeções provocadas por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A devem ser tratadas durante pelo menos 10 dias.

Nas infeções 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 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.

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

As tetraciclina não são o fármaco de escolha no tratamento de infeções 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**

Foram notificados casos 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 catiões 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 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### 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 secções 4.3 e 4.4).

Os resultados dos estudos em animais indicam que as tetraciclina 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.

##### Amamentação

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 a 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 tetraciclina, 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 (ver secções 4.3 e 4.4).

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre efeitos nocivos na fertilidade masculina e feminina.

A administração oral de doxiciclina em ratos macho e fêmea afetou negativamente a fertilidade e o 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**

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

As seguintes reações adversas foram observadas em doentes sob terapêutica com tetraciclina, incluindo a doxiciclina.

Tabela de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia hemolítica Neutropenia Trombocitopenia Eosinofilia	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (incluindo choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactoide, angioedema, exacerbação do lúpus eritematoso sistémico (ver secção 4.4), pericardite, doença do soro, púrpura de Schönlein-Henoch, hipotensão, dispneia, taquicardia, edema periférico e urticária)		Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) Reação de Jarisch-Herxheimer (ver secção 4.4)	
Doenças endócrinas			Coloração microscópica castanha-preta das glândulas tiroideias	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Apetite diminuído	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias		Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro) <sup>a</sup> , Fontanela sob tensão	
Afeções oculares			Perturbação visual <sup>b</sup>	
Afeções do ouvido e do labirinto			Acufenos	
Vasculopatias			Rubefação	
Doenças gastrointestinais	Náuseas/vómitos	Dispepsia (Azia/gastrite)	Pancreatite, Colite pseudomembranosa Colite causada por <i>Clostridium difficile</i> Úlcera esofágica Esofagite Enterocolite Lesões inflamatórias (com proliferação por	Alteração da cor dos dentes <sup>c</sup>



Classes de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
			Monilia) na região anogenital Disfagia Dor abdominal Diarreia Glossite	
Afeções hepatobiliares			Hepatotoxicidade Hepatite Função hepática anómala	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reações de fotossensibilidade Erupção cutânea, incluindo erupção maculopapulosa e eritematosa		Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Dermatite esfoliativa Erupção medicamentosa fixa Hiperpigmentação cutânea <sup>d</sup> , Foto-onicólise	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Artralgia Mialgia	
Doenças renais e urinárias			Ureia no sangue aumentada	

<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).

<sup>c</sup> Foi notificada alteração da cor reversível e superficial dos dentes definitivos com a utilização de doxiciclina, mas a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

<sup>d</sup> Com a utilização crónica de doxiciclina.

#### 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/submissaooram>  
(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, descontinuar 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.

#### Mecanismo de ação

A doxiciclina, 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-acyl tARN 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 doxiciclina 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 doxiciclina são:

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

#### Valores de concentração crítica (*breakpoints*)

Dados EUCAST (versão 10.0, 2020-01-01) para a doxiciclina:

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

Os microrganismos sensíveis à tetraciclina são também sensíveis à doxiciclina e à minociclina. Alguns estafilococos, estreptococos, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* resistentes à tetraciclina podem ser sensíveis à minociclina e/ou à doxiciclina.

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

EI = A evidência de que a espécie seja um alvo adequado para tratamento com doxiciclina 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 doxiciclina 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 trata de infecções 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-positivo</b>
<b>Bactérias aeróbias Gram-negativo</b>
<i>Bartonella bacilliformis</i> <i>Brucella</i> spp. <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> <i>Campylobacter fetus</i> <i>Francisella tularensis</i> (anteriormente conhecida como <i>Pasteurella tularensis</i> ) <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Vibrio cholera</i> (anteriormente conhecida como <i>Vibrio comma</i> ) <i>Yersinia Pestis</i> (anteriormente conhecida como <i>Pasteurella pestis</i> )
<b>Outras</b>
<i>Actinomyces</i> spp. <i>Bacillus anthracis</i> <i>Balantidium coli</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Borrelia duttonii</i> <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Clostridium</i> spp. <i>Entamoeba</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Leptotrichia buccalis</i> (anteriormente conhecida como <i>Fusobacterium fusiforme</i> ) <i>Leptospira</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Plasmodium falciparum</i> (apenas formas eritrocíticas assexuadas) <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Treponema pertenue</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</b>
<b>Bactérias aeróbias Gram-positivo</b>
Estreptococos alfa-hemolíticos (grupo viridans) Grupo Enterococos ( <i>E. faecalis</i> e <i>E. faecium</i> ) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>

## **Bactérias aeróbias Gram-negativo**

*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 vários graus às proteínas plasmáticas.

### Eliminação

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.

#### Crianças e adolescentes (2 a 18 anos de idade)

A análise farmacocinética populacional de dados, escassos, de concentração-tempo da doxiciclina após administração intravenosa (IV) padrão e administração oral em 44 doentes pediátricos (2 a 18 anos de idade) demonstrou que a depuração (CL) da doxiciclina determinada por escala alométrica em doentes pediátricos com idade  $\geq 2$  a  $\leq 8$  anos [mediana (intervalo) 3,58 (2,27-10,82) l/h/70 kg, n=11] não diferiu significativamente dos doentes pediátricos com idade  $> 8$  a 18 anos de idade [3,27 (1,11-8,12) l/h/70 kg, n=33]. Nos doentes pediátricos com peso  $\leq 45$  kg, a CL da doxiciclina normalizada pelo peso corporal nos doentes com idade  $\geq 2$  a  $\leq 8$  anos [mediana (intervalo) 0,071 (0,041-0,202) l/kg/h, n=10] não diferiu significativamente dos doentes com idade  $> 8$  a 18 anos [0,081 (0,035-0,126) l/kg/h, n=8]. Nos doentes pediátricos com peso  $> 45$  kg, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na CL da doxiciclina normalizada pelo peso corporal nos doentes com idade  $\geq 2$  a  $\leq 8$  anos (0,050 l/kg/h, n=1) e nos doentes com idade  $> 8$  a 18 anos de idade [0,044 (0,014 0,121) l/kg/h, n=25]. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na CL entre a administração oral e IV na pequena coorte de doentes pediátricos que receberam a formulação oral (n=19) ou IV (n=21) em monoterapia.

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

Os dados de segurança pré-clínica não indicam riscos de genotoxicidade para a doxiciclina. Os efeitos adversos na reprodução em ratos numa dose de 500 mg/kg/dia incluíram redução da motilidade, velocidade e concentração do esperma, morfologia anormal do esperma, e aumento das perdas pré e pós-implantação. Os efeitos na velocidade em linha reta do esperma ocorreram na dose mais baixa testada, 50 mg/kg/dia, que é

aproximadamente 2 a 4 vezes a dose humana recomendada para um indivíduo de 50 kg com base na área de superfície corporal.

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**

N.º de registo: 5215801 - 16 comprimidos dispersíveis, 100 mg, blister de PVC/Alu

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

Data da primeira autorização: 30 de julho de 2009

Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

28 de junho de 2024