Vibramicina®

Pfizer Brasil Ltda.

comprimidos solúveis

100 mg

Vibramicina®
doxiciclina monoidratada

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Vibramicina®
Nome genérico: doxiciclina monoidratada

APRESENTAÇÃO
Vibramicina® 100 mg em embalagem contendo 20 comprimidos solúveis.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido solúvel de Vibramicina® contém doxiciclina monoidratada equivalente a 100 mg de doxiciclina base.
Excipientes: dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, carmelose sódica, estearato de magnésio, amarelo de quinolina laca de alumínio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento

Vibramicina® (doxiciclina monoidratada) é indicada no tratamento das seguintes infecções:

Febre das Montanhas Rochosas, febre tifoide e do grupo tifoide;
Febre Q, *rickettsiose* e febre do carrapato causada por *Rickettsia*;
Infecção respiratória causada por *Mycoplasma pneumoniae*;
Psitacose causada por *Chlamydia psittaci*;
Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*;
Uretrite não complicada, endocervicites ou infecções retais em adultos causadas por *Chlamydia trachomatis*;
Tracoma causado por *Chlamydia trachomatis*, embora o agente infeccioso não seja sempre eliminado como observado pela imunofluorescência.
A conjuntivite de inclusão causada por *Chlamydia trachomatis* pode ser tratada com Vibramicina® oral isolada ou em associação com agentes tópicos.
Orquiepididimite aguda, causada por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*.
Granuloma inguinal (donovanose) causado por *Calymmatobacterium granulomatis*;
Estágios iniciais (I e II) da doença de Lyme causado por *Borrelia burgdorferi*;
Febre recorrente causada por *Borrelia recurrentis* transmitida pelo piolho;
Febre recorrente causada por *Borrelia duttonii* transmitida pelo carrapato;
Uretrite não gonocócica causada por *Ureaplasma urealyticum* (micoplasma-T).

Vibramicina® também é indicada para o tratamento de infecções causadas pelos seguintes microrganismos Gram-negativos:

Acinetobacter spp.;
Bacteroides spp.;
Fusobacterium spp.;
Brucelose causada por *Brucella spp*. (em associação a estreptomicina);
Peste causada por *Yersinia pestis*;
Tularemia causada por *Francisella tularensis*;
Bartonelose causada por *Bartonella bacilliformis*;
Campylobacter fetus;

Uma vez que muitas cepas dos seguintes grupos de microrganismos têm demonstrado serem resistentes às tetraciclinas, recomendam-se testes de suscetibilidade e cultura.

Quando os testes bacteriológicos indicarem suscetibilidade adequada ao fármaco, Vibramicina® é indicada para o tratamento de infecções causadas pelos seguintes microrganismos Gram-negativos:

Shigella spp.;
Gonorreia não complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae*;
Infecções respiratórias causadas por *Haemophilus influenzae*;
Infecções respiratórias e urinárias causadas por *Klebsiella spp*.;
Escherichia coli;
Enterobacter aerogenes;
Moraxella catarrhalis.

Vibramicina® é indicada para o tratamento de infecções causadas pelos seguintes microrganismos Gram-positivos quando os testes bacteriológicos indicarem suscetibilidade adequada ao fármaco:

Streptococcus spp.: uma certa porcentagem de cepas de *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus faecalis* tem sido resistente às tetraciclinas. As tetraciclinas não devem ser utilizadas em infecções estreptocócicas, a menos que os microrganismos tenham demonstrado suscetibilidade às mesmas.

Carbúnculo (antraz maligno) causado por *Bacillus anthracis*, incluindo carbúnculo adquirido por inalação após exposição: para reduzir a incidência ou progressão da doença após a exposição ao *Bacillus anthracis* disperso no ar.
Em infecções do trato respiratório superior devido a estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, a penicilina é o fármaco usual de escolha, incluindo a profilaxia da febre reumática. Isto inclui:

Infecções do trato respiratório superior causadas por *Streptococcus pneumoniae*;
Em infecções de pele, tecidos moles e em infecções respiratórias devido a *Staphylococcus aureus*. As tetraciclinas não são os fármacos de escolha no tratamento de infecções estafilocócicas.

Quando a penicilina é contraindicada, a Vibramicina® é um fármaco alternativo no tratamento de:
Actinomicose causada por *Actinomyces spp*.;
Infecções causadas por *Clostridium spp*.;
Sífilis causada por *Treponema pallidum* e bouba causada por *Treponema pertenue*;
Listeriose causada por *Listeria monocytogenes*;
Infecção de Vincent (gengivite ulcerativa aguda com necrose) causado por *Leptotrichia buccalis* (anteriormente *Fusobacterium fusiform)*.

Tratamentos adjuvantes
Em amebíase intestinal aguda, a Vibramicina® pode ser útil como adjuvante aos amebicidas.
Em acne grave, causada por *Acne vulgaris*, a Vibramicina® pode ser útil como terapia adjuvante.

Tratamento e profilaxia
Vibramicina® é indicada na profilaxia e no tratamento das seguintes infecções:
Malária causada por *Plasmodium falciparum* (em áreas com malária *P. falciparum* resistente à cloroquina);
Leptospirose causada pelo gênero *Leptospira;*
Cólera causada por *Vibrio cholerae*.

Profilaxia
Vibramicina® é indicada para a profilaxia das seguintes condições:
Tifo causado por *Rickettsia tsutsugamushi;*
Diarreia de viajantes causada por *Escherichia coli* enterotoxigênica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos Clínicos
Infecções Respiratórias
Em estudo com 277 pacientes a doxiciclina (100 a 200 mg, ao dia) mostrou-se tão efetiva quanto a amoxicilina (250 a 500 mg, a cada 8 horas), ambas usadas por 14 dias, para o tratamento de bronquite aguda ou crônica, pneumonia e sinusite. A taxa de cura foi comparável nos dois braços do estudo.

A comparação do tratamento de bronquite e pneumonia com ciprofloxacino (250 mg, a cada 12 horas) *versus* doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) mostrou taxas de resposta clínica de 96,4% e 100%, respectivamente.

A doxiciclina (200 mg/dia, por 10 dias) tem eficácia comparável a roxitromicina (150 mg a cada 12 horas, por 10 dias) no tratamento de infecções do trato respiratório inferior por *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp*., *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Chlamydia psittaci.* As taxas de resposta clínica da roxitromicina variaram de 69% a 100% comparada com 79% a 100% da doxiciclina. Foram observadas baixas incidências de eventos adversos com os dois fármacos.

Doença Inflamatória Pélvica (DIP)
A doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) associada à amoxicilina/ácido clavulânico (625 mg a cada 8 horas), ambos por via oral por 14 dias, é um tratamento eficaz para doença inflamatória pélvica, entretanto, a frequência de eventos adversos gastrintestinais pode limitar seu uso.

Quando a combinação endovenosa de doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) e cefoxitina (2 g, a cada 6 horas) foi comparada com clindamicina (600 a 900 mg, a cada 6-8 horas) e um aminoglicosídeo (amicacina, 7,5 mg/kg, a cada 12 horas, ou gentamicina, 2 mg/kg na primeira dose, seguido de 1,5 mg/kg, a cada 8 horas) endovenosos em pacientes internados com doença inflamatória pélvica, não foi observada diferença significativa nas taxas de cura. As pacientes receberam os fármacos por via endovenosa por no mínimo 4 dias e após a alta completaram 10 a 14 dias de tratamento, por via oral, com doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) ou clindamicina (300 a 450 mg, 4 vezes ao dia).

A doxiciclina (200 mg na primeira dose e a seguir 100 mg/dia) e pefloxacino (800 mg/dia) são igualmente efetivos para o tratamento da doença inflamatória pélvica, quando usados em combinação com metronidazol (500 mg a cada 8 horas), segundo estudo duplo-cego randomizado com 40 pacientes que receberam o tratamento por 10 a 14

dias. A condição das pacientes determinou se a medicação seria administrada oral ou intravenosamente. Ao fim do tratamento, 9 pacientes tratadas com pefloxacino e 7 com doxiciclina foram curadas.

Infecções Sexualmente Transmissíveis
A doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas por 7 dias) tem eficácia semelhante a da azitromicina (1 g, dose única) para o tratamento de infecções por *Chlamydia trachomatis*.

Outro estudo randomizado que envolveu 182 pacientes mostrou que a efetividade destes mesmos 3 tratamentos (doxiciclina, azitromicina dose única e azitromicina 3 dias) é eficaz contra doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum.*

A comparação entre doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) e ofloxacino (300 mg, a cada 12 horas), ambos usados por via oral durante 7 dias, para o tratamento de uretrite não gonocócica e infecções por *Chlamydia trachomatis* mostrou que estas 2 opções são igualmente eficazes.

Infecções de pele/acne
Um trabalho randomizado, duplo-cego foi conduzido para comparar a eficácia de azitromicina e doxiciclina em acne vulgar. 51 pacientes foram randomizados para receber azitromicina 500 mg/d por 3 dias consecutivos por semana no primeiro mês, por 2 dias consecutivos por semana no segundo mês e 1 dia por semana no terceiro mês. O outro grupo recebeu doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia nos primeiro e segundo mês e uma vez ao dia no terceiro mês. Melhora estatisticamente significativa para as lesões faciais foi observada em ambos os grupos. Assim, o estudo indicou que a azitromicina foi tão efetiva quanto à doxiciclina no tratamento de acne.

A doxiciclina (50 mg/dia por 11 a 14 semanas) é tão eficaz quanto a minociclina (50 mg a cada 12 horas por 10 a 15 semanas) para o tratamento da acne vulgar, segundo um estudo controlado realizado com 43 pacientes. O resultado do tratamento foi considerado excelente a bom em 73% dos que usaram doxiciclina *vs* 84% dos que usaram minociclina.

Para tratamento de infecções de pele e tecidos moles (pioderma, erisipela, dermatite) por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* a doxiciclina (200 mg/dia, por 10 dias) mostrou-se tão eficaz quanto a roxitromicina (150 mg a cada 12 horas por 10 dias). A taxa de cura clínica foi de 82% para doxiciclina e 92% para roxitromicina, cujas diferenças não são significativas.

Malária
Resultados significativos foram observados com atovaquona/doxiciclina (500/100 mg a cada 12 horas por 3 dias, 91% de taxa de cura) comparado com atovaquona/proguanil (1000/400 mg 1 vez ao dia por 3 dias, 100% de taxa de cura) em pacientes com malária *falciparum* multirresistente, numa comparação não randomizada, na Tailândia. O tempo para resolução da febre foi semelhante nos dois regimes.

A doxiciclina (100 mg/dia para crianças com peso superior a 40 kg e 50 mg/dia para os pesos inferiores) mostrou-se um agente profilático superior a cloroquina (225 mg/semana) contra malária por *Plasmodium falciparum* em um estudo randomizado que envolveu 188 escolares de áreas endêmicas da Tailândia.

Um estudo duplo-cego, prospectivo, placebo controlado envolvendo 232 voluntários realizado no Kenya, com taxa de 92% dos voluntários concluindo o estudo no período de 10 semanas, apresentou os resultados de eficácia para profilaxia de 82,7% no grupo de azitromicina 250 mg dose diária, 64,2% no grupo de azitromicina 1000 mg dose semanal, e 92,6% no grupo de doxiciclina 100 mg dose diária, concluindo que tanto a doxiciclina diária quanto a azitromicina diária são eficazes e bem tolerados como profilaxia de Malária.

Outro estudo, duplo-cego, randomizado, placebo controlado envolvendo 204 soldados voluntários realizado na Indonésia, com taxa de 92% dos voluntários concluindo o estudo no período de 13 semanas, apresentou resultados de eficácia para profilaxia de 100% no grupo mefloquina 250 mg dose diária, e 99% no grupo doxiciclina 100 mg dose diária, concluindo que tanto a doxiciclina quanto a mefloquina são eficazes e bem tolerados como profilaxia de malária em soldados nesta área.

Cólera
Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado, 261 pacientes com idade acima de 15 anos, receberam dose única de doxiciclina (200 ou 300 mg) ou doses múltiplas de tetraciclina (500 mg a cada 6 horas). Concluiu-se que dose única de 300 mg de doxiciclina foi tão eficaz quanto doses padrões múltiplas de tetraciclina.

Doença de Lyme
Em um estudo randomizado, multicêntrico e aberto foi realizado a fim de comparar as eficácias de azitromicina e doxiciclina no tratamento de pacientes com a doença de Lyme associada com eritema migrans. 88 pacientes foram envolvidos, sendo 48 tratados com azitromicina, 500 mg duas vezes no 1º dia, seguidos de 500 mg uma vez por dia para os próximos 4 dias ou doxiciclina (40 pacientes) 100 mg duas vezes por 14 dias. A azitromicina (uma dose total de 3 g) é igualmente eficaz à doxiciclina como tratamento padrão para eritema migrans em pacientes adultos.

Febre Q
Um estudo comparativo seguiu 35 pacientes com endocardite-Febre Q comparando doxiciclina/ofloxacino (100 mg a cada 12 horas/200 mg a cada 8 horas) com doxiciclina/hidroxicloroquina (100 mg a cada 12 horas/200 mg a cada 8 horas). Observou-se que a opção doxiciclina/hidroxicloroquina trata mais rapidamente o quadro (em média 18 meses *vs* 55 meses) e diminui o número de recaídas.

Sífilis
A doxiciclina é a opção recomendada para o tratamento de sífilis em pacientes com hipersensibilidade à penicilina. Em um estudo que acompanhou 51 pacientes tratados com doxiciclina (200 mg/dia em 2 doses, durante 28 dias) em cursos repetidos 3 ou 4 vezes ao longo de um ano observou taxa de cura de 100% nos portadores da forma primária, 60% da forma secundária, 68% da terciária em adultos e 90% em sífilis congênita.

Referências

1. J. G. Richards. Doxycycline and amoxycillin in respiratory infections: a comparative assessment in general practice Current Medical Research & Opinion. 6 (6) pp. 393-7; 1980.
2. P. M. Bantz, J. Grote, W. Peters-Haertel, J. Stahmann, J. Timm, R. Kasten and H. Bruck. Low-dose ciprofloxacin in respiratory tract infections. A randomized comparison with doxycycline in general practice. American Journal of Medicine. 82 (4 A) pp. 208-210; 1987.
3. J. Marsac, G. Akoun, P. Balmes, P. Butaeye, J. Charpin, J. Corroler, G. Courty, A. Depierre, P. Dournovo, R. Druart, R. Dumont, A. Emonot, C. Fabre, P. Freour, P. Guibout, C. Janbon, J. Kermarec, P. Lamy, V. Macquet and D. Patte. Multicentre comparative study of the efficacy and safety of roxithromycin and doxycycline in the treatment of lower respiratory tract infection. British Journal of Clinical Practice. 42 (SUPPL. 55) pp. 100-101; 1988.
4. Hanssen P. Wolner, J. Paavonen, N. Kiviat, D. Landers, R. L. Sweet and D. A. Eschenbach. Ambulatory Treatment of Suspected Pelvic Inflammatory Disease with Augmentin, with or without Doxycycline Am. J. Obstet.Gynecol. 158 (3) pp. Pt. 1; 1988.
5. B. Maria, A. Dublanchet, J. Strecker, N. Dennemark, A. Genazzani, P. Fioretti, M. Schoon, C. Ponte, J. X. Montosa, M. D. J. Cami, E. F. Torrus, P. De la Fuente Perez, A. R. N. Belaustegui, J. M. E. Salinas, A. Fetih, H. Hren-Vencelj, B. Stanimirovic, L. Krstic, L. Ivanovic, M. L. Noah and et al. Comparative evaluation of clindamycin/gentamicin and cefoxitin/doxycycline for treatment of pelvic inflammatory disease: A multi-center trial Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 71 (2) pp. 129-134; 1992.
6. E. H. Witte, A. A. W. Peters, I. B. C. Smit, M. C. G. J. Van der Linden, R. P. Mouton, J. W. M. Van der Meer and E. J. M. Van Erp Abstract. A comparison of pefloxacin/metronidazole and doxycycline/metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. 50 (2) pp. 153-158; 1993.
7. A. Nilsen, A. Halsos, A. Johansen, E. Hansen, E. Torud, D. Moseng, G. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. Genitourinary Medicine. 68 (5) pp. 325-7; 1992.
8. O. Steingrimsson, J. H. Olafsson, H. Thorarinsson, R. W. Ryan, R. B. Johnson and R. C. Tilton. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 25 Suppl A pp. 109-14; 1990.
9. Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease Southern Medical Journal. 86 (6) pp. 604-610; 1993.
10. S. Kus, D. Yucelten and A. Aytug. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris Clinical & Experimental Dermatology. 30 (3) pp. 215-20; 2005.
11. P. V. Harrison. A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris Clinical and Experimental Dermatology. 13 (4) pp. 242-244; 1988.
12. P. Agache, P. Amblard, G. Moulin, H. Barriere, L. Texier and C. Beylot. Roxithromycin in Skin and Soft Tissue Infections J.Antimicrob.Chemother. 20 pp. Suppl. B; 1987.

13. Sornchai Looareesuwan, Chaisin Viravan, H. Kyle Webster, Dennis E. Kyle, David B. Hutchinson, and Craig J. Canfield. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. Am. J. Trop. Med. Hyg., 54(1):62-66. 1996.
14. Aaron L. Baggish and David R. Hill. Antiparasitic Agent Atovaquone. Antimicrobial agents and chemotherapy, Vol. 46, No. 5, p. 1163–1173. 2002.
15. Andersen, S. L., A. J. Oloo, D. M. Gordon, O. B. Ragama, G. M. Aleman, J. D. Berman, D. B. Tang, M. W. Dunne, and G. D. Shanks. Successful double-blinded, randomized, placebo-controlled field trial of azithromycin and doxycycline as prophylaxis for malaria in western Kenya. Clin. Infect. Dis. 26:146–150. 1998.
16. Ohrt, C., T. L. Richie, H. Widjaja, D. Shanks, J. Fitriadi, D. J. Fryauff, J. Handschin, D. Tang, B. Sandjaja, E. Titra, L. Hadiarso, G. Watt, and F. S. Wignall. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Ann. Intern. Med. 126:963–972. 1997.
17. A. N. Alam, N. H. Alam, T. Ahmed and D. A. Sack. Randomised double blind trial of single dose doxycycline for treating cholera in adults BMJ. 300 (6740) pp. 1619-21; 1990.
18. B. Barsic, T. Maretic, L. Majerus and J. Strugar. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection. 28 (3) pp. 153-6; 2000.
19. D. Raoult, P. Houpikan, Dupont H. Tissot, J. M. Riss, Dijane J. Arditi and P. Brouqui. Treatment of Q fever endocarditis. Comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch.Intern.Med. 159 (2) pp. 167-73; 1999.
20. Y. Onoda. Therapeutic effect of oral doxycycline on syphilis. British Journal of Venereal Diseases. 55 (2) pp. 110-5; 1979.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A doxiciclina é primariamente bacteriostática e acredita-se que exerça sua ação antimicrobiana pela inibição da síntese proteica. A doxiciclina é ativa contra uma ampla variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo:

Bactérias Gram-negativas
Acinetobacter spp. (anteriormente *Mima* e *Herellea spp*.)
Bacteroides spp.
Bartonella bacilliformis
Brucella spp.
Calymmatobacterium granulomatis
Campylobacter fetus
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Francisella tularensis (anteriormente *Pasteurella tularensis*)
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Shigella spp.
Vibrio cholera (anteriormente *Vibrio comma*)
Yersinia pestis (anteriormente *Pasteurella pestis*)

Bactérias Gram-positivas
Streptococo alfa-hemolítico (grupo viridans)
Grupo enterococo (*S. faecalis* e *S. faecium*)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Outros microrganismos
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 Fusobacterium fusiforme)
Leptospira spp.
Listeria monocytogenes
Mycoplasma pneumoniae
Plasmodium falciparum (somente formas eritrocíticas assexuadas)
Propionibacterium acnes
Rickettsia
Treponema pallidum
Treponema pertenue
Ureaplasma urealyticum

Propriedades Farmacocinéticas
As tetraciclinas são prontamente absorvidas e se ligam em grau variável às proteínas plasmáticas. São concentradas pelo fígado na bile e excretadas na urina e fezes em altas concentrações e sob a forma biologicamente ativa. A doxiciclina é praticamente toda absorvida após a administração oral. Os estudos realizados até o momento indicam que a absorção da doxiciclina, ao contrário de outras tetraciclinas, não é acentuadamente influenciada pela ingestão de alimentos ou leite.

Após a administração de 200 mg de doxiciclina a voluntários adultos sadios, o pico médio dos níveis séricos foi de 2,6 mcg/mL após 2 horas, diminuindo para 1,45 mcg/mL em 24 horas. A excreção renal de doxiciclina é de aproximadamente 40% após 72 horas em indivíduos com a função renal normal (clearance de creatinina em cerca de 75 mL/min). Esta porcentagem de excreção pode ser reduzida para um intervalo tão baixo como 1-5% após 72 horas em indivíduos com insuficiência renal grave (clearance de creatinina inferior a 10 mL/min). Os estudos não demonstraram diferença significativa na meia-vida sérica da doxiciclina (em um intervalo de18 a 22 horas) em indivíduos com função renal normal e com insuficiência renal grave.

Dados de Segurança Pré-Clínicos
Não foram conduzidos estudos em longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de doxiciclina. Entretanto, foi evidenciada uma atividade oncogênica em ratos nos estudos com os seguintes antibióticos oxitetraciclina (tumor adrenal e pituitário) e minociclina (tumor tireoidiano).

Do mesmo modo, embora estudos de mutagenicidade com doxiciclina não tenham sido conduzidos, foram relatados em ensaios in vitro com células de mamíferos resultados positivos com antibióticos relacionados (tetraciclina, oxitetraciclina).

A administração oral de doxiciclina em altas doses como 250 mg/kg/dia não teve efeito aparente na fertilidade de ratas. Efeitos na fertilidade masculina não foram estudados.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Vibramicina® é contraindicada a pacientes com conhecida hipersensibilidade à doxiciclina, qualquer componente da fórmula ou qualquer tetraciclina.
Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes.
Este medicamento é contraindicado para menores de 8 anos de idade.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.
Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com doxiciclina monoidratada e até 15 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor. Após 15 dias, a doação deve ser avaliada por profissional qualificado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em Crianças

Assim como ocorre com outras tetraciclinas, a doxiciclina forma um complexo cálcico estável em qualquer tecido ósseo em formação. Foi observada uma redução no índice de crescimento da fíbula em prematuros, aos quais foram administradas doses orais de 25 mg/kg de tetraciclina, a cada 6 horas. Esta reação mostrou ser reversível com a descontinuação do medicamento.

O uso de medicamentos da classe das tetraciclinas durante o desenvolvimento da dentição (segunda metade da gravidez, primeira infância e crianças até os 8 anos de idade) pode causar descoloração permanente dos dentes (amarelo-cinza-amarronzado). Esta reação adversa é mais comum durante tratamentos prolongados, mas foi observada em tratamentos repetidos a curto prazo. Hipoplasia do esmalte dental também foi relatada. Usar a doxiciclina em pacientes pediátricos de 8 anos de idade ou menores, somente quando se espera que os benefícios potenciais superem os riscos em condições graves ou com risco de vida (por exemplo, antraz, febre maculosa), particularmente quando não há terapias alternativas.

Geral

Reações cutâneas graves, tais como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), foram relatadas em pacientes recebendo doxiciclina (vide item 9. Reações Adversas). Em caso de reações cutâneas graves ocorrerem, a doxiciclina deve ser descontinuada imediatamente e terapia apropriada deve ser instituída.

Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) tem sido associada com o uso de tetraciclinas incluindo a doxiciclina. A hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) é geralmente transitória, no entanto, casos de perda visual permanente secundária à hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) têm sido relatados com tetraciclinas, incluindo a doxiciclina. Se o distúrbio visual ocorrer durante o tratamento, uma rápida avaliação oftalmológica é justificada. Uma vez que a pressão intracraniana pode permanecer elevada por semanas após cessação do medicamento, os pacientes devem ser monitorados até que se estabilizem. O uso concomitante de isotretinoína e doxiciclina deve ser evitado porque a isotretinoína também é conhecida por causar hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral).

Colite pseudomembranosa tem sido relatada com aproximadamente todos os agentes antibacterianos, incluindo doxiciclina, e variou em gravidade de leve até risco à vida. É importante considerar o diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo doxiciclina e pode variar em gravidade de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, resultando em um supercrescimento de *C. difficile*.

As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Hipertoxina produzida por cepas de *C. difficile* resultam em aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias à terapia antimicrobiana e podem requerer colectomia. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibióticos. Cuidadoso histórico médico é necessário uma vez que há relatos que CDAD pode ocorrer em até dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

O uso de antibióticos pode ocasionalmente resultar no supercrescimento de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos. Portanto é essencial a constante observação do paciente. Caso apareçam microrganismos resistentes, o antibiótico deve ser descontinuado e terapia adequada instituída.
Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Casos de esofagite e ulcerações esofágicas foram relatados em pacientes que receberam medicamentos na forma de cápsulas e comprimidos da classe das tetraciclinas, incluindo a doxiciclina. A maior parte destes pacientes tomou a medicação imediatamente antes de se deitar.

A ação antianabólica das tetraciclinas pode causar um aumento do nitrogênio ureico sanguíneo. Estudos realizados até o momento indicam que esta ação antianabólica não ocorre com o uso da doxiciclina em pacientes com comprometimento da função renal.

Anormalidades na função hepática foram raramente relatadas e foram causadas tanto pela administração oral como pela parenteral de tetraciclinas, incluindo a doxiciclina.

Em tratamentos prolongados, uma avaliação laboratorial periódica dos sistemas orgânicos incluindo hematopoiético, renal e hepático deverá ser realizada.
Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática de acordo com a prática clínica.

A fotossensibilidade manifestada por uma reação de queimadura solar exagerada tem sido observada em alguns indivíduos tomando as tetraciclinas, incluindo a doxiciclina. Os pacientes susceptíveis a exposição à luz solar direta ou à luz ultravioleta devem ser avisados que esta reação pode ocorrer com medicamentos como a tetraciclina, e tratamento deve ser interrompido aos primeiros indícios de eritema cutâneo.

Ao se tratar pacientes portadores de doenças venéreas quando se suspeita de sífilis coexistente, procedimentos de diagnóstico adequado, incluindo microscopia em campo escuro devem ser utilizados. Em todos os casos testes sorológicos devem ser realizados mensalmente, durante pelo menos quatro meses.

Infecções devido a estreptococos beta-hemolíticos do grupo A devem ser tratadas por no mínimo 10 dias.

Informação para o paciente
Todos os pacientes em tratamento com doxiciclina devem ser avisados:
- A evitar exposição excessiva à luz solar ou à luz ultravioleta artificial durante o tratamento com doxiciclina e o tratamento deve ser descontinuado se ocorrer fototoxicidade (por ex. erupções cutâneas). O uso de protetores ou bloqueadores solares deve ser considerado.
- A beber bastante líquido junto com o medicamento para reduzir o risco de irritação e ulcerações no esôfago.
- A absorção das tetraciclinas é reduzida quando usada com o subsalicilato de bismuto.
- O uso de doxiciclina pode aumentar a incidência de candidíase vaginal.

Fertilidade, gravidez e lactação

Uso durante a Gravidez
A doxiciclina não foi estudada em pacientes grávidas. Não deve ser utilizada em gestantes a menos que, no julgamento do médico, o potencial benefício supere o risco (vide item 5 – Advertências e Precauções Uso em Crianças).

Resultados de estudos animais indicam que as tetraciclinas atravessam a barreira placentária, são encontradas nos tecidos fetais e podem ter efeitos tóxicos no desenvolvimento do feto (geralmente relacionados ao retardo no desenvolvimento esquelético). Evidências de embriotoxicidade também foram observadas em animais tratados no período inicial da gestação.

Vibramicina® é um medicamento classificado na categoria D de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação
Assim como ocorre com outras tetraciclinas, a doxiciclina forma um complexo cálcico estável em qualquer tecido ósseo em formação. Foi observada uma redução no índice de crescimento da fíbula em prematuros, aos quais foram administradas doses orais de 25 mg/kg de tetraciclina a cada 6 horas. Esta reação mostrou ser reversível com a descontinuação do medicamento (vide item 5 – Advertências e Precauções – Uso em Crianças).

A doxiciclina deve ser evitada em lactantes, as tetraciclinas, incluindo a doxiciclina, são encontradas no leite de lactantes que estejam utilizando medicamentos pertencentes a esta classe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas
O efeito da doxiciclina na habilidade de dirigir e operar máquinas pesadas não foi estudado. Não há evidências sugerindo que a doxiciclina afete estas habilidades.

Atenção: Contém os corantes amarelo de quinolina laca de alumínio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram relatados prolongamentos no tempo de protrombina em pacientes utilizando varfarina e doxiciclina. Em virtude das tetraciclinas demonstrarem deprimir a atividade protrombínica do plasma, pacientes que estiverem tomando anticoagulantes podem necessitar de uma redução na dosagem dos mesmos.

Tendo em vista que os medicamentos bacteriostáticos podem interferir na ação bactericida da penicilina, é aconselhável evitar a administração de doxiciclina juntamente com penicilina.

A absorção das tetraciclinas é prejudicada por antiácidos que contenham alumínio, cálcio, magnésio ou outros medicamentos que contenham estes cátions, preparações que contenham ferro ou sais de bismuto.

O álcool, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína e rifampicina diminuem a meia-vida da doxiciclina.

O uso concomitante de tetraciclinas e metoxiflurano tem causado toxicidade renal fatal.

O uso concomitante de tetraciclinas pode tornar os contraceptivos orais menos eficazes.

Interações em Testes Laboratoriais

Devido a uma interferência no teste de fluorescência, pode ocorrer uma falsa elevação nos níveis de catecolamina na urina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vibramicina® deve ser armazenada em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 ºC), protegida da luz e umidade e pode ser utilizada por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

Características físicas e organolépticas: comprimido de cor verde, redondo, biconvexo, bissectado de um lado e o logo da Pfizer no outro.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem

A dose usual e a frequência da administração de Vibramicina® diferem da maioria das tetraciclinas. Doses maiores que as recomendadas podem resultar em um aumento da incidência de reações adversas. O tratamento deve continuar por pelo menos 24 a 48 horas após o desaparecimento dos sintomas e febre. Quando utilizada em infecções estreptocócicas, o tratamento deve ser mantido durante 10 dias para prevenir o aparecimento de febre reumática e glomerulonefrite.

Administração

Vibramicina® comprimido solúvel pode ser deglutido diretamente com uma quantidade adequada de líquido ou pode ser dissolvido em 50 mL de água antes da administração.

Recomenda-se a ingestão de quantidades adequadas de líquidos durante a administração de comprimidos de medicamentos da classe das tetraciclinas para reduzir o risco de irritação esofágica e ulceração.

Na ocorrência de irritação gástrica recomenda-se que a administração de Vibramicina® seja acompanhada de alimentos ou leite. Estudos indicam que a absorção da doxiciclina não é acentuadamente influenciada pela ingestão simultânea de alimentos ou leite.

Uso em Adultos

A dose usual de Vibramicina® em adultos é de 200 mg no primeiro dia de tratamento (administrada em dose única ou em doses de 100 mg, a cada 12 horas), seguidos de uma dose de manutenção de 100 mg/dia (administrada em dose única).

No controle de infecções mais graves (particularmente as infecções crônicas do trato urinário), devem ser administradas doses diárias de 200 mg durante todo o período de tratamento.

Uso em Crianças com idade acima de 8 anos
O esquema posológico recomendado para crianças pesando 45 kg ou menos é de 4,4 mg/kg de peso corpóreo (no primeiro dia de tratamento, administrados como dose única diária, ou em 2 doses), seguida por uma dose de manutenção de 2,2 mg/kg de peso corpóreo (em dose única diária ou dividida em 2 doses) nos dias subsequentes. Em infecções mais graves doses de manutenção de até 4,4 mg/kg de peso corpóreo podem ser utilizadas. Para crianças pesando mais de 45 kg deve ser utilizada a dose usual recomendada para adultos (vide item 5. Advertências e Precauções – Uso em Crianças).

Febres recorrentes transmitidas pelo piolho e pelo carrapato e tifo transmitido por piolho
O tifo transmitido pelo piolho e a febre recorrente transmitida pelo piolho e carrapato foram tratadas com sucesso utilizando-se dose oral única de 100 mg de Vibramicina®. E como uma alternativa para reduzir o risco de persistência ou recorrência da febre recorrente transmitida pelo carrapato, recomenda-se uma dose oral de 100 mg de Vibramicina®, a cada 12 horas por 7 dias.

Estágios iniciais da doença de Lyme (estágio 1 e 2): Doses orais de 100 mg de Vibramicina®, 2 vezes por dia por 14 a 60 dias, de acordo com os sinais clínicos, sintomas e resposta do paciente.

Infecções uretrais, endocervicites ou retais não complicadas em adultos, causadas por *Chlamydia trachomatis*: Doses orais de 100 mg de Vibramicina®, 2 vezes por dia por 7 dias.

Orquiepididimite aguda, causada por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*: Dose única de 250 mg de ceftriaxona IM ou outra cefalosporina apropriada, mais dose oral de 100 mg de Vibramicina®, 2 vezes por dia por 10 dias.

Uretrite não gonocócica, causada por *Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum* (micoplasma-T): Dose oral de 100 mg de Vibramicina® 2 vezes por dia por 7 dias.

Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*: Dose oral de 100 mg de Vibramicina®, 2 vezes por dia por no mínimo 21 dias.

Infecções gonocócicas não complicadas do cervix, reto e uretra onde os gonococos permanecem totalmente sensíveis: Dose oral de 100 mg de Vibramicina®, 2 vezes por dia por 7 dias. É recomendado um tratamento concomitante com uma cefalosporina ou quinolona apropriada, como descrito a seguir: dose oral única de 400 mg de cefixima ou dose única de 125 mg de ceftriaxona por via intramuscular ou dose única oral de 500 mg de ciprofloxacino ou dose única oral de 400 mg de ofloxacino.

Infecções Gonocócicas não complicadas da faringe, onde os gonococos permanecem totalmente sensíveis: Vibramicina® em doses orais de 100 mg, 2 vezes por dia por 7 dias. É recomendado um tratamento concomitante com uma cefalosporina ou quinolona apropriada, como descrito a seguir: 125 mg de ceftriaxona em dose única por via intramuscular ou dose oral única de 500 mg de ciprofloxacino ou dose única oral de 400 mg de ofloxacino.

Sífilis Primária e Secundária: Pacientes não grávidas, alérgicas a penicilina, com sífilis primária ou secundária, podem ser tratadas pelo seguinte regime posológico: como uma alternativa à terapia com penicilina, dose oral de 100 mg de Vibramicina®, 2 vezes por dia por 2 semanas.

Sífilis no estágio terciário ou latente: Pacientes não grávidas, alérgicas a penicilina com sífilis terciária ou secundária, podem ser tratadas com o seguinte regime posológico: dose oral de 100 mg de Vibramicina® 2 vezes por dia por 2 semanas, como uma alternativa à terapia com penicilina quando a duração da infecção é conhecida e for de menos de um ano. Caso contrário, a Vibramicina® deve ser administrada por 4 semanas.

Doença Inflamatória Pélvica Aguda
Pacientes Internados: a dose de 100 mg de Vibramicina®, a cada 12 horas, mais 2 g de cefoxitina IV, a cada 6 horas ou 2 g de cefotetana IV, a cada 12 horas por no mínimo 4 dias e ao menos 24 a 48 horas após a melhora do paciente. Deve-se então continuar com 100 mg de Vibramicina® via oral 2 vezes por dia até completar o total de 14 dias de tratamento.

Pacientes Ambulatoriais: dose oral de 100 mg de Vibramicina®, 2 vezes por dia por 14 dias como adjuvante na terapia com uma dose única de 250 mg de ceftriaxona IM, ou cefoxitina 2 g IM, concomitantemente com dose única oral de 1 g de probenecida, ou qualquer outra cefalosporina de terceira geração por via parenteral (ceftizoxima ou cefotaxima).

***Acne vulgaris*:** Dose única diária de 100 mg de Vibramicina® por até 12 semanas.

Tratamento de malária *falciparum* resistente à cloroquina: Dose oral diária de 200 mg de Vibramicina®, por um mínimo de 7 dias. Devido a potencial gravidade da infecção deve-se sempre associar um esquizonticida de ação rápida como a quinina à Vibramicina®. A dose recomendada de quinina varia de acordo com a área geográfica.

Profilaxia de malária: Dose diária de 100 mg de Vibramicina® para adultos. Para crianças acima de 8 anos, dose é de 2 mg/kg administrada uma vez ao dia até a dose recomendada para adultos. A profilaxia pode começar de 1 a 2 dias antes da viagem para uma área endêmica, e deve continuar diariamente durante a viagem. Após o viajante deixar a área, a profilaxia deve ser mantida nas 4 semanas subsequentes.

Tratamento e profilaxia seletiva de cólera em adultos: Vibramicina® deve ser administrada em dose única de 300 mg.

Profilaxia do tifo: Vibramicina® deve ser administrada em dose única oral de 200 mg.

Profilaxia da diarreia de viajantes em adultos: Dose de 200 mg de Vibramicina® no primeiro dia de viagem (administrados em dose única, ou 100 mg, a cada 12 horas), seguida de 100 mg diários durante a permanência na área. Não existem dados disponíveis sobre o uso profilático do fármaco por períodos superiores a 21 dias.

Profilaxia da leptospirose: Dose oral, semanal, de 200 mg de Vibramicina® durante todo o período de permanência na área, e 200 mg no final da viagem. Não existem dados disponíveis sobre o uso profilático do fármaco por períodos superiores a 21 dias.

Tratamento da leptospirose: Vibramicina® deve ser administrada em dose oral de 100 mg, 2 vezes por dia por 7 dias.

Carbúnculo (antraz maligno) adquirido por inalação
Adultos: dose oral de 100 mg de Vibramicina®, 2 vezes por dia por 60 dias.
Crianças pesando menos de 45 kg: dose oral de 2,2 mg de Vibramicina® por kg de peso corpóreo, 2 vezes por dia por 60 dias. Crianças pesando 45 kg ou mais: devem receber a mesma dose indicada para adultos (vide item 5 – Advertências e Precauções – Uso em Crianças).

Uso em pacientes com insuficiência renal
Estudos até o momento têm demonstrado que a administração de Vibramicina® nas doses habitualmente recomendadas não leva a um acúmulo excessivo desse antibiótico em pacientes com insuficiência renal.

Dose Omitida
Caso o paciente esqueça de tomar Vibramicina® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.
O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Reações adversas a medicamentos conforme Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC:

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (incluindo choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactoide, angioedema, exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, pericardite, doença do soro, púrpura de Henoch-Schonlein, hipotensão, dispneia, taquicardia, edema periférico, e urticária)		Reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), reação de Jarisch-Herxheimer[b]
Distúrbios endócrinos			Descoloração microscópica castanho-preta da glândula tireoide
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral), abaulamento de fontanela
Distúrbios do ouvido e labirinto			Zumbido
Distúrbios vasculares			Rubor
Distúrbios gastrintestinais	Náusea/vômito	Dispepsia (azia/gastrite)	Pancreatite, colite pseudomembranosa, colite *por Clostridium difficile,* úlcera esofágica, esofagite, enterocolite, lesões inflamatórias (com supercrescimento monilial) na região anogenital, disfagia, dor abdominal, diarreia, glossite, descoloração do dente[a]
Distúrbios hepatobiliares			Hepatotoxicidade, hepatite, função hepática anormal
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Reação de fotossensibilidade, rash incluindo erupções cutâneas maculopapulares e eritematosas		Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, erupção fixa, hiperpigmentação da pele[c], foto-onicólise
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo			Artralgia, mialgia
Distúrbios renal e urinário			Aumento da concentração de ureia no sangue

Categorias CIOMS III: Comum ≥1/100 a <1/10 (≥1% e <10%), Incomum ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% e <1%), Raro ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% e <0,1%).

[a] Descoloração reversível e superficial de dentes permanentes foi relatada com o uso de doxiciclina.

[b] no cenário de infecções por espiroquetas tratadas com doxiciclina.

[c] com uso crônico de doxiciclina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Em caso de superdose, o medicamento deve ser descontinuado e um tratamento sintomático e medidas de suporte devem ser instituídos. A diálise não altera a meia-vida plasmática da doxiciclina e, portanto, não seria um benefício no tratamento dos casos de superdose.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0437

Produzido por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA

VBCCOS_23

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/09/2026		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/09/2026		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		BULA DO PROFISSIONAL • Contraindicações BULA DO PACIENTE • Quando não devo usar este medicamento?	VP/VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20
12/11/2025	1491116251	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2025	1491116251	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2025	• COMPOSIÇÃO • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20
13/11/2024	1559389249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2024	1559389249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2024	• COMPOSIÇÃO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20
23/05/2024	0691202249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2024	0691202249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2024	• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20

20/10/2023	1135128235	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2023	1135128235	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2023	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20
24/03/2023	0299079236	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2023	0299079236	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2023	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20
18/12/2020	4484512200	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2020	4484512200	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2020	• REAÇÃO ADVERSA	VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
19/11/2019	3187817192	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	3187817192	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	• REAÇÃO ADVERSA • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
18/11/2019	3179437198	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2019	3179437198	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2019	• REAÇÃO ADVERSA • DIZERES LEGAIS	VP / VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20
14/11/2018	1088269183	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2018	1088269183	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2018	• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
15/03/2018	0201530187	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2018	0201530187	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2018	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
28/02/2018	0153917185	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de	17/02/2017	0283203172	MEDICAMENTO NOVO -Solicitação de Transferência de Titularidade de	13/11/2017	• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS TRANS X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15

		Texto de Bula – RDC 60/12			Registro (Cisão de Empresa)				
05/07/2017	1370124170	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2015	0592676159	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Correção de Dados na Base	05/06/2017	• APRESENTAÇÃO • COMPOSIÇÃO • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 3
15/03/2017	0408252174	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2017	0408252174	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2017	• RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP / VPS	100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 15 100 MG COM SOL CT 1 BL AL PLAS INC X 20
23/12/2016	2643404161	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2016	2643404161	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2016	• APRESENTAÇÃO • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 15 100 MG COM SOL CT 1 BL AL PLAS INC X 20
04/11/2016	2454238165	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	2454238165	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 15 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 3 100 MG COM SOL CT 1 BL AL PLAS INC X 20

			04/02/2016	1249762162	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da receita federal do Brasil	02/05/2016	• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 15 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 3
26/10/2016	2427120169	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2016	2145989164	10250 - MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO	26/09/2016	• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	100 MG COM SOL CT BL AL PLAS INC X 20
			04/02/2016	1249762162	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da receita federal do Brasil	02/05/2016			
15/01/2016	1167664167	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	1167664167	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 15 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 3 100 MG COM SOL CT 1 BL AL PLAS INC X 20
11/11/2015	0984501151	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de	11/11/2015	0984501151	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2015	• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	100 MG COMP SOL CT 1 BL AL PLAS INC X 20

		Texto de Bula – RDC 60/12							
10/09/2015	0806352154	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2015	0806352154	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2015	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICA FARMACOLÓGICA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 15 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 3 100 MG COM SOL CT 1 BL AL PLAS INC X 20

NA – não aplicável