



14359/13072018

14361/13072018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VIBRAMICINA Cápsulas 50 mg
VIBRAMICINA Cápsulas 100 mg
(Doxiciclina como sal hclato)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIBRAMICINA Cápsulas 50 mg
VIBRAMICINA Cápsulas 100 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro derivado sintéticamente de la oxitetraciclina y está disponible como doxiciclina cálcica, clorhidrato de doxiciclina, monohidrato de doxiciclina e hclato de doxiciclina (clorhidrato hemietanolato hemihidrato). La designación química de este polvo cristalino levemente amarillento es alfa-6-deoxilo-5-oxitetraciclina. Doxiciclina posee un alto grado de solubilidad lipóide y una baja afinidad para la unión al calcio. Es altamente estable en plasma humano normal. Doxiciclina no se degradará a una forma epianhidro.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Doxiciclina está disponible como:

Cápsulas que contienen 50 mg de doxiciclina como sal hclato.
Cápsulas que contienen 100 mg de doxiciclina como sal hclato.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicada en infecciones causadas por gérmenes patógenos sensibles a la doxiciclina.

Doxiciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Acné vulgaris;
- Fiebre manchada de las Montañas Rocosas, fiebre tifoidea y el grupo de tifus;

- Fiebre Q, enfermedades por *Rickettsia* y enfermedades por garrapatas causadas por *Rickettsiae*;
- Infecciones respiratorias causadas por *Mycoplasma pneumoniae*;
- Psitacosis causada por *Chlamydia psittaci*;
- Linfogranuloma venéreo, causado por *Chlamydia trachomatis*;
- Infecciones uretrales no complicadas, endocervicales o rectales en adultos causados por *Chlamydia trachomatis*;
- Tracoma debido a *Chlamydia trachomatis* aunque el agente infeccioso no siempre se elimina, según lo determinado por inmunofluorescencia;
- Conjuntivitis por inclusión debida a *Chlamydia trachomatis* puede ser tratada con doxiciclina oral sola o con una combinación de agentes tópicos;
- Epidídimo-orquitis aguda causada por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*;
- Fiebre recurrente transmitida por piojos causadas por *Borrelia recurrentis*;
- Fiebre recurrente transmitida por garrapatas causadas por *Borrelia duttonii*;
- Uretritis no gonocócica (UNG) causada por *Ureaplasma urealyticum* (*T-Mycoplasma*).

Doxiciclina también está indicada para el tratamiento de infecciones debidas a los siguientes microorganismos gram-negativos:

- Chancroide causado por *Haemophilus ducreyi*;
- Brucelosis causada por especies de *Brucella* (en conjunto con estreptomycinina);
- Plaga causada por *Yersinia pestis*;
- Tularemia causada por *Francisella tularensis*;
- Cólera producida por *Vibrio cholerae*;
- Bartonelosis causada por *Bartonella bacilliformis*;
- *Campylobacter fetus*;
- Granuloma inguinal por *Calymmatobacterium granulomatis*.

Se recomienda la realización de cultivo y ensayo de susceptibilidad dado que numerosas cepas de los siguientes grupos de microorganismos han demostrado ser resistentes a las tetraciclinas.

Doxiciclina está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos, cuando el ensayo bacteriológico indica una adecuada sensibilidad al fármaco:

- Especies de *Shigella*;
- Infecciones respiratorias causadas por *Haemophilus influenzae*;
- Infecciones respiratorias y urinarias causadas por especies de *Klebsiella*;
- *Escherichia coli*;
- *Enterobacter aerogenes*;

Doxiciclina está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por los siguientes microorganismos gram-positivos, cuando el ensayo bacteriológico indica una adecuada sensibilidad al fármaco:

Especies *Streptococcus*: Se han encontrado un cierto porcentaje de cepas de *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus faecalis* que son resistentes a la tetraciclina. Las tetraciclinas no deben ser utilizadas para las infecciones estreptocócicas, a menos que el organismo haya demostrado ser sensible.

Para infecciones respiratorias altas debido a estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, la penicilina es el fármaco de elección habitual, incluyendo la profilaxis de fiebre reumática. Esto incluye:

- Infecciones del tracto respiratorio alto por *Streptococcus pneumoniae*;
- Trastornos respiratorios, infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *Staphylococcus aureus*. Las tetraciclinas no son el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones por estafilococos.

En los casos en que la penicilina está contraindicada, doxiciclina es una modalidad alternativa para el tratamiento de:

- Gonorrea no complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae*;
- Actinomicosis debida a especies de *Actinomyces*;
- Infecciones causadas por especies de *Clostridium*;

- Sífilis causada por *Treponema pallidum* y frambesia por *Treponema pertenue*;
- Listeriosis debida a *Listeria monocytogenes*;
- Ántrax debido a *Bacillus anthracis*;
- Infección de Vincent (gingivitis ulcerativa necrotizante aguda) debida a *Leptotrichia buccalis* (antiguamente, *fusiform*).

Tratamiento adyuvante

- En amebiasis intestinal aguda doxiciclina puede ser útil junto con amebicidas.
- En acné severo por *acne vulgaris*, doxiciclina puede ser útil como terapia adyuvante.

Tratamiento y Profilaxis

Doxiciclina está indicada para el tratamiento y la profilaxis de las siguientes infecciones:

- Malaria por *Plasmodium falciparum* (en zonas con *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina).
- Leptospirosis causada por especies *Leptospira*.

4.2 Posología y Método de Administración

Dosificación

Hay que recordar que la dosis habitual y la frecuencia de administración de doxiciclina difieren de la mayoría de otras tetraciclinas. Exceder la dosificación recomendada puede resultar en una mayor incidencia de efectos colaterales. La terapia debe continuarse por al menos 24 a 48 horas luego que los síntomas y la fiebre han remitido. Al ser usado en infecciones por estreptococos, la terapia debe continuarse por al menos 10 días para prevenir el desarrollo de fiebre reumática o glomerulonefritis.

La dosis habitual de doxiciclina en adultos es de 200 mg el primer día del tratamiento (administrada como una dosis única o como 100 mg cada 12 horas) seguida por una dosis de mantención de 100 mg/día (administrada como una dosis única o como 50 mg cada 12 horas). En el manejo de infecciones más severas (especialmente infecciones crónicas del tracto urinario), se deberán administrar 200 mg diarios a lo largo del período de tratamiento.

Para niños mayores de 8 años de edad: El esquema de dosificación recomendado para niños con un peso de 45 kg o menos es 4,4 mg/kg de peso corporal (administrado como una dosis diaria única o dividida en dos dosis en el primer día del tratamiento), seguido por 2,2 mg/ kg de peso corporal (administrado como una dosis diaria única o dividida en dos dosis), en los días subsiguientes. Para infecciones más severas, se podrá utilizar hasta 4,4 mg/ kg de peso

corporal. Para niños con un peso superior a 45 kg se deberá utilizar la dosis usual para adultos (ver la sección 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso: Uso en Niños**).

En infecciones uretrales no complicadas, endocervicales o rectales en adultos causadas por *Chlamydia trachomatis*: 100 mg oral, dos veces al día durante siete días.

Epidídimo-orquitis aguda causada por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*: Ceftriaxona 250 mg IM o cefalosporina apropiada en una sola dosis, más doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días.

Uretritis no gonocócica (UNG) producida por *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg oral, dos veces al día durante al menos siete días.

Infecciones gonocócicas no complicadas (del cuello uterino, recto o uretra) en las cuales los gonococos siguen siendo totalmente sensibles: Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día durante siete días. Se recomienda además el tratamiento concomitante con una cefalosporina o quinolona apropiada, tales como las siguientes: Cefixime 400 mg oral en una sola dosis o Ceftriaxona 125 mg intramuscular (IM) en una sola dosis o Ciprofloxacino 500 mg oral en una sola dosis u Ofloxacino 400 mg oral en una sola dosis.

Sífilis primaria y secundaria: Las pacientes no embarazadas alérgicas a la penicilina que presentan sífilis primaria o secundaria pueden ser tratadas con el siguiente régimen: Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día durante dos semanas como una alternativa al tratamiento con penicilina.

Sífilis latente y terciaria: Las pacientes no embarazadas alérgicas a la penicilina que presentan sífilis terciaria o secundaria pueden ser tratadas con el siguiente régimen: Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día durante dos semanas como una alternativa al tratamiento con penicilina si se sabe que la duración de la infección ha sido inferior a un año. De lo contrario, doxiciclina deberá administrarse durante cuatro semanas.

Acne vulgaris: 50-100 mg diarios durante un período de hasta 12 semanas.

Para el tratamiento de malaria por *P. falciparum* resistente a la cloroquina: 200 mg al día durante al menos siete días. Debido al potencial de gravedad de la infección, una esquizonticida de acción rápida como la quinina siempre debe ser dada con la doxiciclina, las dosis recomendadas de quinina varían en las diferentes áreas.

Para profilaxis de malaria: 100 mg diarios en adultos, en niños sobre 8 años de edad la dosis es de 2 mg/ kg administrados 1 vez al día hasta la dosis adulta. La profilaxis puede iniciarse 1 a 2 días antes de viajar a zonas con malaria. Se deberá continuar diariamente durante el viaje a zonas con malaria y por cuatro semanas después de abandonar las zonas con malaria.

Administración

Cápsulas: Se recomienda la administración de una cantidad adecuada de líquido junto con las presentaciones en cápsulas y comprimidos de los fármacos de la clase de las tetraciclinas a fin de reducir el riesgo de irritación esofágica y ulceración.

Si se presenta irritación gástrica, se recomienda administrar doxiciclina con alimentos o leche. Los estudios indican que la absorción de doxiciclina no se ve notoriamente influenciada por la ingesta simultánea de alimentos o leche.

Este medicamento debe tomarse en el transcurso de una comida, acompañado de un vaso grande con agua (200 mL).

Es importante que, después de tomar este medicamento, se deje transcurrir al menos una hora antes de recostarse o acostarse a dormir.

La omisión de estas instrucciones puede favorecer la aparición de problemas esofágicos y gastrointestinales, como efectos adversos.

4.3 Contraindicaciones

Este fármaco está contraindicado en personas que han demostrado hipersensibilidad a doxiciclina, cualquiera de sus ingredientes inertes o a cualquiera de las tetraciclinas.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

Uso en Niños

Al igual que con otras tetraciclinas, doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido óseo en formación. Una disminución en la tasa de crecimiento del peroné se ha observado en prematuros cuando se administró tetraciclina oral en dosis de 25 mg/kg cada seis horas. Esta reacción ha demostrado ser reversible cuando se discontinuó el tratamiento.

El uso de fármacos de la clase de las tetraciclinas durante el desarrollo dental (última mitad del embarazo, infancia y niñez hasta la edad de los 8 años) puede producir decoloración permanente de los dientes (amarillenta-gris-café). Esta reacción adversa es más frecuente durante el uso a largo plazo de los fármacos, sin embargo, también se ha observado durante el uso de cursos de corto plazo repetidos. También se ha reportado hipoplasia del esmalte. Por lo tanto, no se deberá usar doxiciclina en estos grupos de pacientes a menos que no se disponga de otros medicamentos, que probablemente no sean eficaces o estén contraindicados.

General

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y la reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con doxiciclina (ver la sección 4.8 **Reacciones Adversas**). Si se producen reacciones graves en la piel, la doxiciclina debe interrumpirse de inmediato y debe ser instituida la terapia apropiada.⁸

La hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) se ha asociado con el uso de tetraciclinas incluyendo doxiciclina. La hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) suele ser transitoria, sin embargo los casos de pérdida visual permanente secundaria a hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) han sido reportados con tetraciclinas, incluyendo doxiciclina. Si se producen alteraciones de la visión durante el tratamiento, una evaluación oftalmológica inmediata se justifica. Dado que la presión intracraneal puede permanecer elevada durante semanas después de suspender el medicamento, los pacientes deben ser monitoreados hasta que se estabilicen. El uso concomitante de isotretinoína y doxiciclina debe evitarse porque isotretinoína también puede ser causante de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri).³

Con casi todos los agentes antibacterianos se ha reportado colitis pseudomembranosa, incluyendo a doxiciclina, y su severidad ha variado desde leve a poner en riesgo la vida. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea a continuación de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo doxiciclina, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que lleva a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan el aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La DACD debe ser considerada en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Una cuidadosa historia médica es necesaria, ya que la DACD se ha reportado hasta después de dos meses de la administración de agentes antibacterianos.

El uso de antibióticos puede resultar ocasionalmente en proliferación de organismos no sensibles, incluyendo hongos. Es esencial el monitoreo constante del paciente. Si se presenta un organismo resistente, el antibiótico deberá descontinuarse e instituirse el tratamiento apropiado.

Se han reportado situaciones de esofagitis y ulceraciones esofágicas en pacientes que han recibido las presentaciones de cápsula y comprimidos de los fármacos de la clase de las tetraciclinas, incluyendo a doxiciclina. La mayoría de estos pacientes tomaron los medicamentos inmediatamente antes de irse a dormir.

La actividad anti-anabólica de las tetraciclinas puede ocasionar un incremento en el BUN. Los estudios realizados a la fecha indican que este efecto anti-anabólico no ocurre con el uso de doxiciclina en pacientes con deterioro de la función renal.

Se ha reportado raramente alteración de la función hepática, y ésta ha sido ocasionada por la administración tanto oral como parenteral de las tetraciclinas, incluyendo a doxiciclina.

Se debe realizar en la terapia a largo plazo, evaluaciones de laboratorios periódicas de los sistemas de órganos, incluyendo estudios hematopoyéticos, renales y hepáticos.

Se ha observado fotosensibilidad manifestada por una reacción exagerada de quemadura por el sol en algunas personas que han recibido tetraciclinas, incluyendo a doxiciclina. Los pacientes que puedan estar expuestos a la luz solar directa o a la luz ultravioleta deben ser advertidos de que esta reacción puede ocurrir con tetraciclinas, y el tratamiento debe interrumpirse a la primera evidencia de eritema en la piel.

Cuando se trata una enfermedad venérea y se sospecha co-existencia con sífilis, los procedimientos adecuados de diagnóstico, incluidos los exámenes de campo oscuro, deben ser utilizados. En todos estos casos, pruebas serológicas mensuales deben ser efectuados durante al menos cuatro meses.

Las infecciones producidas por los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A deberán tratarse por al menos 10 días.

Información para pacientes

Todos los pacientes tratados con doxiciclina deben ser informados:

- Evitar la exposición excesiva al sol o a la luz ultravioleta artificial mientras reciben doxiciclina e interrumpir el tratamiento si se produce fototoxicidad (por ejemplo, erupción en la piel, etc.). El uso de protector solar o bloqueador solar debe ser considerado.
- Beber líquidos abundantemente, junto con la doxiciclina para reducir el riesgo de irritación esofágica y ulceración.
- Que la absorción de las tetraciclinas se reduce cuando se toma subsalicilato de bismuto.
- Que el uso de doxiciclina puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Han existido informes de prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que recibieron warfarina y doxiciclina. Dado que las tetraciclinas han demostrado deprimir la actividad de la protrombina plasmática, los pacientes bajo terapia anticoagulante podrían requerir de un ajuste hacia abajo de su dosis de anticoagulante.

Puesto que los fármacos bacteriostáticos podrían interferir con la acción bactericida de las penicilinas, es recomendable evitar el uso de doxiciclina en conjunto con penicilinas.

La absorción de las tetraciclinas se ve deteriorada por los antiácidos que contienen aluminio, calcio, magnesio u otros fármacos que contengan estos cationes, preparaciones que contengan hierro y sales de bismuto.

El alcohol, barbitúricos, carbamazepina y fenitoína reducen la vida media de doxiciclina.

Se ha informado que el uso concomitante de las tetraciclinas y metoxiflurano resulta en toxicidad renal fatal.

El uso concomitante de las tetraciclinas con anticonceptivos orales puede producir una disminución en la eficacia de éstos.

Interacciones en las Pruebas de Laboratorio

Pueden presentarse elevaciones falsas en los niveles de catecolamina urinaria debido a interferencia con la prueba de fluorescencia.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Uso en Embarazo

Doxiciclina no ha sido estudiada en pacientes embarazadas. No deberá usarse en mujeres embarazadas a menos que, a criterio del médico, el beneficio potencial supere al riesgo (ver la sección 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso, Uso en Niños**).

Los resultados de los estudios en animales indican que las tetraciclinas atraviesan la placenta, se encuentran en tejidos fetales y pueden tener efectos tóxicos sobre el feto en desarrollo (a menudo relacionadas con el retraso del desarrollo esquelético). También se ha observado evidencia de embriotoxicidad en animales tratados al comienzo del embarazo.

Lactancia

Al igual que otras tetraciclinas, doxiciclina forma un complejo de calcio estable en cualquier tejido formador de hueso. Se ha observado una reducción en la tasa de crecimiento del peroné en prematuros que recibieron tetraciclina oral en dosis de 25 mg/ kg cada seis horas. Esta reacción ha demostrado ser reversible a la discontinuación del fármaco (ver la sección 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Uso en Niños**).

Se deberá evitar el uso de doxiciclina en madres que amamantan dado que las tetraciclinas, incluyendo doxiciclina, están presentes en la leche de las mujeres lactantes que están recibiendo medicamentos de esta clase.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas

No se ha estudiado el efecto de doxiciclina sobre la capacidad para manejar vehículos u operar maquinaria pesada. No existen evidencias que sugieran que doxiciclina podría afectar estas destrezas.

4.8 Reacciones Adversas

Se ha descrito la aparición de disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas, siendo mayor el riesgo si el medicamento se ingiere cuando el paciente está acostado o sin acompañarse de una suficiente cantidad de agua.

Se han observado las siguientes reacciones adversas en pacientes que han recibido tetraciclinas, incluyendo doxiciclina.

Tabla de reacciones adversas (RAM): RAM y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.^{1,3,4,5,6,13,14}

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia n/N (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia	0,08
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, ^{9,10} angioedema, exacerbación de lupus eritematoso sistémico ^δ , pericarditis, enfermedad del suero, púrpura de Henoch-Schonlein, hipotensión, disnea, taquicardia, edema periférico y urticaria)	3 [†]
	Erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacción de Jarisch-Herxheimer ^b	0,08
Trastornos endocrinos	Decoloración microscópica café-negro de las glándulas tiroideas ^δ	0,08
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	0,08
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	1,5-5,8 [#] 2-3 [†] <1 [‡]
	Hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), abultamiento de las fontanelas	0,08
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	0,08
Trastornos vasculares	Enrojecimiento	0,08

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia n/N (%)
Trastornos gastrointestinales	Nausea/vómitos ^δ	2,4 [#] 0,54 [‡]
	Dispepsia (acidez/gastritis)	0,9 [†]
	Pancreatitis, colitis pseudomembranosa, colitis por <i>C.difficile</i> , úlceras esofágicas, esofagitis, enterocolitis, lesiones inflamatorias (con sobrecrecimiento monilial) en la región anogenital ^δ , disfagia, dolor abdominal, diarrea, glositis, decoloración de los dientes ^{a,7,10}	0,08
Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad, hepatitis, función hepática anormal	0,08
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de foto-sensibilidad	15-30,5 ^Δ 5,8 [‡]
	Erupción incluyendo erupción maculopapular y eritematosa ^δ	0,9-2 [†] 1 [#]
	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotonicolisis, hiperpigmentación de la piel ^c	0,08
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia	0,08
Trastornos renales y urinarios	Aumento de urea en sangre	0,08

^δ Estos términos de RAM no son según MedDRA versión 18.0

[†]200 mg x 1 día y 100 mg x 6-13 días

[‡]100-200 mg/d x20-21 días

[#]100 mg dos veces por día x 7 días

^Δ100 mg tres veces por día x 20 días o 100 mg dos veces por día x 3-6 meses

^a Se ha reportado cambio de color reversible y superficial de los dientes permanentes con el uso de doxiciclina.

^b En el contexto de infecciones por espiroquetas tratadas con doxiciclina.

^c Con el uso crónico de doxiciclina.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe discontinuar el medicamento, tratar sintomáticamente e instituir medidas de soporte.

La diálisis no altera la vida media sérica y por lo tanto, no entrega beneficios en el tratamiento de los casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Doxiciclina es primordialmente bacteriostática y se piensa que ejerce su efecto antimicrobiano mediante la inhibición de la síntesis de proteínas.

Doxiciclina es activa contra una amplia gama de microorganismos gram-positivos y gram-negativos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las tetraciclinas se absorben fácilmente y se unen a proteínas plasmáticas en mayor o menor grado. Ellas se concentran en la bilis en el hígado, y se excretan en la orina y las heces a altas concentraciones y en una forma biológicamente activa. La doxiciclina es casi por completo absorbida por vía oral. Los estudios publicados hasta la fecha indican que la absorción de doxiciclina, a diferencia de algunas otras tetraciclinas, no está notablemente influenciada por la ingestión de alimentos o la leche.

Después de una dosis de 200 mg, los niveles séricos promedio fueron de 2,6 mcg / ml de doxiciclina a las dos horas, disminuyendo a 1,45 mcg / ml a las 24 horas, en voluntarios adultos sanos. La excreción de doxiciclina por el riñón es de aproximadamente 40% / 72 horas en personas con función renal normal (aclaramiento de creatinina sobre 75ml/min.). Este porcentaje de excreción puede caer a un rango tan bajo como 1-5 % / 72 horas en personas con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 10ml/min.). Los estudios han demostrado que no hay ninguna diferencia significativa en la vida media de doxiciclina (rango: 18 a 22 horas) en el suero, en individuos normales y con insuficiencia renal grave.

5.3 Datos de seguridad preclínica

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de doxiciclina. Sin embargo, se ha observado evidencia de actividad oncogénica en ratas en estudios realizados con antibióticos relacionados, oxitetraciclina (tumores suprarrenales y pituitarios) y minociclina (tumores de la tiroides).

Del mismo modo, aunque no se han realizado estudios de mutagenicidad de doxiciclina, se han informado resultados positivos en los ensayos *in vitro* de células de mamíferos para los antibióticos relacionados (tetraciclina, oxitetraciclina).

Doxiciclina administrada por vía oral a niveles de dosificación tan altos como 250 mg/kg/día no ha tenido efectos aparentes sobre la fertilidad de ratas hembras. No se ha estudiado su efecto sobre la fertilidad masculina.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Vibramicina 50 mg: Almidón de maíz, lactosa monohidratada, ácido algínico, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, gelatina, color rojo D&C #33, color amarillo D&C #10, color verde FD&C #3, dióxido de titanio, c.s.

Vibramicina 100 mg: Almidón de maíz, lactosa monohidratada, ácido algínico, estearato de magnesio vegetal, lauril sulfato de sodio, gelatina, color rojo D&C #33, color amarillo D&C #10, color verde FD&C #3, dióxido de titanio, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de eficacia

VIBRAMICINA CÁPSULAS 50 mg: 36 meses.

VIBRAMICINA CÁPSULAS 100 mg: 36 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

VIBRAMICINA CÁPSULAS 50 mg: 36 meses a no más de 30°C.

VIBRAMICINA CÁPSULAS 100 mg: 36 meses a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso con cápsulas en blíster de PVC transparente incoloro y aluminio rotulado.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS versión 11.0

Para mayor información, se puede contactar con:

**Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Fono: 2-22412035**

REFERENCIAS

1. 2.5 Clinical Overview: To support addition of ADR frequencies to the doxycycline label, March 2013.
2. Report of CIOMS Working Groups III and V, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition.
3. 2.5 Clinical Overview: To support updates to section 4.4 and section 4.8 of the doxycycline Core Data Sheets with addition of text regarding benign intracranial hypertension, August 2015.
4. 2.5 Clinical Overview: To support adverse drug reaction frequency and category updates to doxycycline Core Data Sheets, August 2015.
5. 2.5 Clinical Overview: To support the addition of adverse drug reaction Pancreatitis to section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheets, December 2015.
6. 2.5 Clinical Overview: To support updates to the adverse drug reaction frequency and category tables of the Core Data Sheets (addition of pancreatitis), December 2015.
7. 2.5 Clinical Overview: To Support the Revision of the Warning about Tooth Discolouration among Children in Section 4.4, Special Warnings and Special Precautions for Use and the Addition of Adverse Drug Reaction Tooth Discolouration to Section 4.8, Undesirable Effects of the Core Data Sheets, October 2016.
8. 2.5 Clinical Overview: To Support the Addition of Warning Statement on Severe Cutaneous Adverse Reaction (SCAR) To Section 4.4, Special Warnings and Precautions for Use of the Core Data Sheets, October 2016.
9. 2.5 Clinical Overview: To Support Update to Anaphylactic Information Under Section 4.8, Undesirable Effects, of the Core Data Sheets, October 2016.
10. 2.5 Clinical Overview: Doxycycline Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document, October 2016.
11. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, Tickborne diseases of the United States. A reference manual for healthcare providers. 4th edition. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/lyme/resources/TickborneDiseases.pdf>
12. 2.5 Clinical Overview: To Support the Update to Section 4.2 Posology and Method of Administration of the Core Data Sheets, October 2017.

13. 2.5 Clinical Overview: To Support **the Addition of Jarisch-Herxheimer reaction and Skin hyperpigmentation** to Section 4.8, Undesirable effects of the Core Data Sheets, February 2018.
14. 2.5 Clinical Overview: Doxycycline Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document, February 2018.