

PROTECTINA®

hclato de doxiciclina



APRESENTAÇÕES

Protectina® 50 mg: 57,7 mg de hclato de doxiciclina (equivalente a 50 mg de doxiciclina) por cápsula.

Caixa com 32 cápsulas.

Protectina® 100 mg: 115,4 mg de hclato de doxiciclina (equivalente a 100 mg de doxiciclina) por cápsula.

Caixa com 15 cápsulas.

Protectina® 200 mg: 230,8 mg de hclato de doxiciclina (equivalente a 200 mg de doxiciclina) por cápsula.

Caixa com 10 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Protectina® 50 mg contém:

hclato de doxiciclina 57,7 mg (equivalente a 50 mg de doxiciclina)

Excipiente q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: microgrânulos neutros, talco, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilato, povidona reticulada e álcool etílico.

Cada cápsula de Protectina® 100 mg contém:

hclato de doxiciclina 115,4 mg (correspondente a 100 mg de doxiciclina)

Excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipientes: microgrânulos neutros, talco, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilato, povidona reticulada e álcool etílico.

Cada cápsula de Protectina® 200 mg contém:

hclato de doxiciclina 230,8 mg (correspondente a 200 mg de doxiciclina)

Excipiente q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: microgrânulos neutros, talco, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilato, povidona reticulada e álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

São as seguintes (outras indicações terapêuticas anti-infecciosas englobando o espectro de bactérias sensíveis à doxiciclina podem ser adotadas, de acordo com o perfil de susceptibilidade da cepa e o julgamento médico): (1) uretrite, endocervicite, e proctite não-complicada, por bactérias causadoras de DST [não-gonocócica (*Chlamydia trachomatis*); gonocócica (associadamente a uma quinolona ou cefalosporina, nos casos em que co-infecção por *Chlamydia trachomatis* não puder ser excluída)]; (2) epididimoorquite por bactéria causadora de DST (associadamente a ceftriaxona); (3) prostatite aguda por bactérias causadoras de DST (associadamente a uma quinolona ou cefalosporina, nos casos em que co-infecção por *Chlamydia trachomatis* não puder ser excluída); (4) linfogranuloma venéreo; (5) sífilis (fases primária, secundária, ou latente, como substituta para a penicilina benzatina); (6) doença inflamatória pélvica (associadamente à cefoxitina); (7) pneumonia atípica (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*); (8) cólera; (9) acne; (10) malária cloroquina-resistente (*Plasmodium falciparum*); (11) profilaxia da malária; (12) leptospirose; (13) profilaxia da leptospirose; (14) doença de Lyme; e (15) granuloma inguinal (donovanose).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo-cego, randomizado, e de controle ativo, McCormack et al. randomizaram pacientes com diagnóstico de cervicite por *Chlamydia trachomatis* em dois grupos (ambos esquemas por sete dias): (1) 81 pacientes com grepafloxacin 400 mg por via oral uma vez ao dia, e (2) 73 pacientes com doxiciclina 100 mg por via oral duas vezes ao dia. As taxas de erradicação microbiológica foram de 98,6% e 96,3%, e de cura clínica de 89,5% e 88,9%, para as pacientes recebendo doxiciclina e grepafloxacin, respectivamente. Ambas drogas foram bem toleradas. Concluiu-se que sete dias de tratamento com doxiciclina foi tão eficaz quanto sete dias de tratamento com grepafloxacin oral em pacientes com cervicite por *Chlamydia trachomatis*, tendo sido ambos agentes bem tolerados.

1- McCormack WM, Martin DH, Hook EW 3rd, Jones RB. Daily oral grepafloxacin vs. twice daily oral doxycycline in the treatment of *Chlamydia trachomatis* endocervical infection. Infect Dis Obstet Gynecol. 1998; 6(3): 109-15.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A doxiciclina é um antibiótico semi-sintético pertencente à família das Tetraciclina, desenvolvida a partir da hidrogenização da metaciclina. As alterações decorrentes deste processo alteraram as propriedades químicas da doxiciclina, tornando-a significativamente mais lipossolúvel em relação às Tetraciclina originais. Tal modificação incorreu nas seguintes características: (1) meia-vida mais prolongada, permitindo posologia de uma única dose diária, (2) maior concentração atingida em exsudatos inflamatórios, (3) uso irrestrito em insuficiência renal, e (4) melhor absorção intestinal, podendo ser ingerida às refeições.

Sua absorção é de aproximadamente 95%, ocorrendo de forma mais elevada em pH 5,5, o qual corresponde ao pH duodenal, local onde se dá a maior parte desta absorção.

O mecanismo de ação da doxiciclina é o de inibição da síntese protéica microbiana por bloqueio da ligação do tRNA ao códon do mRNA, localizado na subunidade ribossômica 30.

A doxiciclina apresenta uma taxa de ligação às proteínas séricas de 80 a 90%. Este grau elevado de ligação se traduz nas seguintes propriedades: (1) menor disponibilidade de droga livre filtrável pelos glomérulos renais, com diminuição da excreção e prolongamento da meia-vida, e (2) pouca quantidade de doxiciclina livre dialisável, possibilitando seu uso durante procedimentos dialíticos.

A combinação de liberação tissular lentificada e baixo clearance renal, gera portanto uma tendência ao aumento da meia-vida de eliminação da doxiciclina até 23 a 24 horas, com a ingestão continuada. As concentrações tissulares mensuradas em diversos tecidos são compatíveis com a MIC (*Minimal Inhibitory Concentration*) para os diversos patógenos sensíveis à doxiciclina.

A doxiciclina é 30% metabolizada, sendo 23% de uma dose excretados na urina em 24 horas. Cinco por cento são eliminados nas fezes, sendo que uma dose é totalmente eliminada em três dias.

A doxiciclina é excretada no leite materno, e atravessa a barreira placentária.

Seus metabólitos não são conhecidos. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 22 horas, tendendo a se prolongar com a continuidade do tratamento.

Estudos farmacocinéticos em pacientes portadores de insuficiência renal demonstraram paradoxalmente uma estabilidade dos níveis séricos de doxiciclina, apesar da diminuição de sua taxa de excreção renal. Demonstrou-se nestes indivíduos um aumento compensatório da eliminação luminal intestinal do antibiótico. Procedimentos dialíticos tampouco influenciaram o comportamento farmacocinético da droga.

Protectina® é o hiclato de doxiciclina apresentado sob a forma de um núcleo de amido contendo a doxiciclina, recoberto por uma capa de polímeros metacrílicos de espessuras e graus de solubilidade diferentes, os quais em conjunto formam um microgrânulo. Diversos microgrânulos são inseridos em uma cápsula, ingerida por via oral. A tecnologia galênica de Protectina® associada à doxiciclina funciona da seguinte forma: (1) a capa metacrílica do microgrânulo se solubiliza somente em pH 5,0 ou inferior, ou seja, o pH do estômago; tal propriedade garante que, caso a cápsula inadvertidamente se abra ainda em nível esofágico, a doxiciclina não será liberada a partir de seu núcleo; o microgrânulo irá progredir até o estômago, e somente a esta altura a capa começará a se solubilizar, liberando a doxiciclina; (2) os microgrânulos se dispersando pela luz do estômago pouparão áreas mais delimitadas de mucosa gástrica da ação local da doxiciclina, em comparação à liberação a partir de uma forma farmacêutica comum; esta dispersividade também aumenta a absorção da droga; (3) as diferentes espessuras e graus de solubilidade da capa do microgrânulo ampliarão ainda mais a dispersividade da doxiciclina, fazendo com que uma parte da liberação ocorra no próprio estômago e outra em nível duodenal; este mecanismo pouparia ainda mais a mucosa do estômago e do duodeno, já que a droga se dispersará de forma máxima.

A partir da análise do perfil farmacocinético da doxiciclina, que demonstra uma meia-vida de eliminação de 22 a 24 horas, e da tecnologia galênica de Protectina®, que proporciona proteção esôfago-gástrica, pode-se concluir que a posologia de 200 mg em dose única diária de Protectina® é factível e segura. Efetivamente, as taxas residuais de doxiciclina em 24 horas ainda se encontrariam acima dos valores de MIC para a maioria dos patógenos sensíveis. Protectina® apresenta atividade antimicrobiana contra os seguintes grupos e espécies de patógenos: (1) parasitas intracelulares obrigatórios: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsia* spp., *Mycoplasma* spp.; (2) cocos Gram-: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*; (3) bastões Gram+: *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*; (4) bastões Gram-: *Brucella* spp., *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp., *Francisella tularensis*, *Legionella* sp.; (5) bacilos ácido-álcali resistentes: *Borrelia burgdorferi*; (6) espiroquetas: *Leptospira* sp., *Treponema pallidum*; (7) cocos Gram+: *Streptococcus pneumoniae*; (8) bactérias anaeróbicas: *Actinomyces* sp., *Clostridium* spp. (não-difficile), *Peptostreptococcus* sp.; e (9) protozoários: *Plasmodium* sp. Sua MIC se situa entre 0,5 a 1,5 µg/mL in vitro e in vivo para a maioria das espécies susceptíveis. Entretanto, para algumas espécies tais como a *Chlamydia trachomatis*, a MIC pode se situar em valores diferentes: de 0,05 a 0,1 µg/mL segundo alguns autores, 0,06 µg/mL a 0,25 µg/mL de acordo com outros.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida às Tetraciclina, gravidez, lactação, e em crianças menores de 8 anos. História de esofagite e/ou gastrite vigentes, ou de úlcera péptica em atividade. Insuficiência hepática grave. História de fototoxicidade às Tetraciclina. Portadores de insuficiência hepática grave.

CATEGORIAS DE RISCO DE FÁRMACOS DESTINADOS ÀS MULHERES GRÁVIDAS: X (em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente). **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**
Este medicamento não deve ser utilizado por crianças menores de 8 anos de idade.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de fármacos da classe das Tetraciclina durante o desenvolvimento da dentição (segunda metade da gravidez e infância até os 8 anos) pode causar descoloração permanente dos dentes (amarela, cinza, marrom). Esta reação é mais comum durante tratamentos prolongados, porém tem sido observada em tratamentos a curto prazo repetidos. Hipoplasia do esmalte dental também foi relatada. Portanto, o uso da doxiciclina em crianças menores de 8 anos é proscrito.

Todas as Tetraciclina formam um complexo cálcico estável em qualquer tecido ósseo em formação. Foi observada uma redução no índice de crescimento da fíbula em prematuros que receberam doses orais de 25 mg/kg de Tetraciclina a cada seis horas. Esta reação mostrou-se reversível com a descontinuação do produto.

Estudos em animais indicam que as Tetraciclina atravessam a barreira placentária, sendo encontradas nos tecidos fetais, podendo exercer efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento do feto (frequentemente relacionados a um retardo do desenvolvimento esquelético). Evidências de embriotoxicidade também foram observadas em animais tratados no período inicial da gestação. Caso qualquer Tetraciclina seja usada durante a gravidez ou se esta ocorrer durante o tratamento, a paciente deve ser alertada a respeito do potencial nocivo sobre o feto.

Fotossensibilidade, manifestada por queimaduras solares, tem sido observada em alguns indivíduos sob tratamento com Tetraciclina. Pacientes com probabilidade de exposição à luz solar direta ou luz ultravioleta devem ser avisados sobre esta reação, com o tratamento sendo descontinuado ao primeiro sinal de eritema cutâneo. O uso de bloqueadores solares pode ser considerado.

O uso de antibióticos pode resultar no crescimento de microrganismos não susceptíveis, incluindo fungos. Caso ocorra superinfecção, deve-se interromper o antibiótico e instituir terapêutica adequada.

A doxiciclina promove inibição incompleta dos estágios sanguíneos reprodutivos assexuados de cepas de *Plasmodium spp.*, porém não suprime os gametócitos do estágio sanguíneo reprodutivo sexuado do *P. falciparum*. Indivíduos que completam este regime profilático ainda podem transmitir a infecção para mosquitos, fora das áreas endêmicas.

Durante tratamentos prolongados, deve-se realizar avaliação laboratorial dos sistemas orgânicos, incluindo exames hematopoiéticos, renais, e hepáticos.

Pacientes fazendo uso de doxiciclina devem ser alertados para ingerirem líquidos livremente durante a tomada do produto a fim de reduzir o risco de irritação e/ou de ulceração gastro-esofágica. Em casos de intolerância esofágica e/ou gástrica devida ao produto, pode-se tentar administrá-lo concomitantemente aos alimentos.

Não é recomendada a ingestão concomitante de Protectina® com alimentos contendo cálcio.

O álcool diminui a absorção de doxiciclina, acelera seu metabolismo hepático, diminuindo seus níveis séricos. Podem ocorrer elevações falsas dos níveis urinários de catecolaminas devido à interferência com o teste de fluorescência.

Doxiciclina não consta na *The 2009 Prohibited List - International Standard* da *World Anti-Doping Agency*.

Não há na literatura informações acerca da interação entre doxiciclina e nicotina.

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

Devido ao fato de a doxiciclina passar para o leite materno, Protectina® não pode ser utilizada por mulheres em amamentação.

Protectina® pode ser utilizada em pacientes portadores de insuficiência renal grave, mesmo sob procedimento dialítico, sem necessidade de correção da dosagem diária. Isto se deve ao fato de a doxiciclina passar a ser eliminada pela mucosa intestinal a partir de um nível de acúmulo sérico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como as Tetraciclina tem demonstrado deprimir a atividade da protrombina, pacientes sob uso de anticoagulantes poderão necessitar de redução na dose dos mesmos.

Uma vez que fármacos bacteriostáticos podem interferir na ação bactericida da penicilina, é aconselhável evitar a administração de Tetraciclina em conjunto com a penicilina.

A absorção das Tetraciclina é prejudicada pelo subsalicilato de bismuto, por antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio, e por preparações contendo ferro.

Recomenda-se um intervalo de 3 horas entre a ingestão de Protectina® e estas medicações. Álcool, barbitúricos, carbamazepina, e fenitoína, diminuem a meia-vida da doxiciclina.

O uso concomitante de Tetraciclina e metoxiflurano tem resultado em toxicidade renal fatal.

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

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

As cápsulas de Protectina® são de coloração verde escura e contém microgrânulos de coloração levemente amarelado a amarelo.

O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote, datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com 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.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

As dosagens recomendadas são (os esquemas estabelecidos a seguir poderão ser alterados de acordo com o julgamento clínico): (1) uretrite, endocervicite e proctite não-complicada, por DST bacteriana: cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 7 a 10 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 7 a 10 dias; (2) epididimoorquite: cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 7 a 10 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 7 a 10 dias; (3) prostatite aguda por bactérias causadoras de DST: cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 10 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 10 dias; (4) linfogranuloma venéreo: cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 21 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 21 dias; (5) sífilis: cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 14 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias; (6) doença inflamatória pélvica (associadamente à cefoxitina): cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 14 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias; (7) pneumonia atípica: cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 7 a 14 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 7 a 14 dias; (8) Cólera: 300 mg dose única; (9) acne: cápsula de 200 mg uma vez ao dia (duração do tratamento a critério médico); cápsula de 100 mg duas vezes ao dia (duração do tratamento a critério médico); (10) malária cloroquina-resistente (*Plasmodium falciparum*): cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 7 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 7 dias; (11) profilaxia da malária: cápsula de 100 mg 2 dias antes de chegar à área de risco, uma vez ao dia durante o período de permanência na área de risco, e uma vez ao dia durante 4 semanas após deixar a área de risco; (12) leptospirose: cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 5 a 7 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 5 a 7 dias; (13) profilaxia de leptospirose: cápsula de 200 mg uma vez por semana durante o período de exposição; (14) doença de Lyme: cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 14 a 21 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 14 a 21 dias; (15) granuloma inguinal (donovanose): cápsula de 200 mg uma vez ao dia por 21 dias; cápsula de 100 mg duas vezes ao dia por 21 dias. Em crianças acima de 8 anos: 2 a 4 mg/kg de peso corporal até 50 kg.

Protectina® é ingerida via oral. Recomenda-se tomar Protectina® com no mínimo 200 mL de água, permanecendo-se em posição ortostática ou ortopneúca por pelo menos dois minutos após (não tomar Protectina® até uma hora antes de dormir). Caso haja desconforto digestivo, tomar Protectina® com alimentos (alimentos não interferem na absorção intestinal de Protectina®).

Posologia e duração do tratamento com Protectina® serão determinadas por prescrição médica, também em casos de osteoartrite intercorrente aos distúrbios relacionados. A dosagem máxima é a determinada pela posologia do produto, porém podendo ser alterada a critério do médico prescritor.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas têm sido observadas em pacientes tratados com Tetraciclina: (1) *gastrointestinais* (devido à elevada taxa de absorção de doxiciclina, efeitos colaterais devidos a alterações do intestino distal são pouco frequentes) - anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, glossite, disfagia, enterocolite, e lesões inflamatórias (com monilíase) na região anogenital; hepatotoxicidade tem sido raramente relatada; estas reações foram causadas pela administração tanto oral quanto parenteral de Tetraciclina; foram relatados casos raros de esofagite e ulceração esofágica em pacientes recebendo fármacos da classe das Tetraciclina, sob as formas farmacêuticas de cápsulas e comprimidos (a maior parte desses pacientes ingeriu a medicação imediatamente antes de deitar-se); (2) *cutâneas* - exantemas máculo-papulares e eritematosos, fotossensibilidade; casos de dermatite esfoliativa são pouco comuns; (3) *toxicidade renal* - elevação do nitrogênio uréico sanguíneo tem sido relatada, sendo aparentemente dose-relacionada; (4) *reações de hipersensibilidade* - urticária, edema angioneurótico, anafilaxia, púrpura anafilactóide, doença do soro, pericardite, e exacerbação de lupus eritematoso sistêmico; (5) *reações hematológicas* - anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, e eosinofilia, têm sido relatadas com Tetraciclina; e (6) diversas - hipertensão intracraniana benigna em adultos têm sido relatada com o uso de Tetraciclina, desaparecendo quando o fármaco é descontinuado.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Toxicidade severa após superdose é improvável, porém podem ocorrer náuseas e vômitos. Oferecer água ou leite em abundância. Pode ser necessário o uso de carvão ativado. A diálise não altera a meia-vida plasmática da doxiciclina, não resultando em benefício no tratamento de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0444.0111

FARM.RESP.: Marcio Machado CRF-RJ N°. 3045

Fabricado por: Osmopharm SA

Via alle Fornaci - CH-6930 - Switzerland

Importado, Fabricado e Embalado por:

LABORATÓRIO GROSS S.A.

Rua Padre Ildefonso Penálba, N°. 389. CEP: 20775-020

Rio de Janeiro - RJ - Brasil

CNPJ: 33.145.194/0001-72

Indústria Brasileira

www.gross.com.br

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 709 7770

sac@gross.com.br

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/12/2014



BU 11401/02