

DOXILEGRAND

LEGRAND PHARMA IND. FARM. LTDA.

Comprimido revestido

100 mg

DOXILEGRAND®
cloridrato de doxiciclina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DOXILEGRAND®
cloridrato de doxiciclina

APRESENTAÇÕES: DOXILEGRAND® comprimido revestido de 100 mg em embalagem contendo 15, 20 e 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de doxiciclina *..... 115,414 mg
excipientes** q.s.p. 1 com rev

*Equivalente a 100 mg de doxiciclina

**Excipientes: croscarmellose sódica, celulose microcristalina, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, etilcelulose, corante alumínio laca azul nº2, corante alumínio laca amarelo tartrazina nº 5, dióxido de titânio, álcool etílico, cloreto de metileno.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento

DOXILEGRAND® (cloridrato de doxiciclina) é indicado no tratamento das seguintes infecções:

Febre das Montanhas Rochosas, febre tifoide e do grupo tifoide, febre Q, varíola por riquetsia 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, endocervicite 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 **DOXILEGRAND®** 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);

DOXILEGRAND® também é indicado 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 tetraciclina, recomendam-se testes de suscetibilidade e cultura.

Quando os testes bacteriológicos indicarem suscetibilidade adequada ao fármaco, **DOXILEGRAND®** é indicado 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.

Quando os testes bacteriológicos indicarem suscetibilidade adequada ao fármaco, **DOXILEGRAND®** é indicado para o tratamento de infecções causadas pelos seguintes microrganismos Gram-positivos:

Streptococcus spp.: uma certa porcentagem de cepas de *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus faecalis* tem sido resistente às tetraciclina. As tetraciclina 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 **DOXILEGRAND®** é um fármaco alternativo no tratamento de:

Actinomicose causada por *Actinomyces* spp.;

Infecções causadas por *Clostridium* spp.;

Sífilis causada por *Treponema pallidum* e boubá causada por *Treponema pertenue*;

Listeriose causada por *Listeria monocytogenes*;

Infecção de Vincent (gengivite ulcerativa aguda com necrose) causado por *Leptotrichia buccalis* (anteriormente *Fusobacterium fusiforme*).

Tratamentos adjuvantes

Em amebíase intestinal aguda, **DOXILEGRAND®** pode ser útil como adjuvante aos amebicidas.

Em acne grave, causada por *Acne vulgaris*, **DOXILEGRAND®** pode ser útil como terapia adjuvante.

Tratamento e profilaxia

DOXILEGRAND® é indicado na profilaxia e no tratamento das seguintes infecções:

Malária causada por *Plasmodium falciparum* (em áreas com malária falciparum resistente à cloroquina).

Leptospirose causada pelo gênero *Leptospira*.

Cólera causada por *Vibrio cholerae*.

Profilaxia

DOXILEGRAND® é indicado para a profilaxia das seguintes condições:

Tifo tsutsugamushi 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.

Em estudo controlado feito com 30 pacientes a doxiciclina (200 mg/dia no primeiro dia de tratamento e 100 mg/dia nos demais) e a amoxicilina/ácido clavulânico, usados por 10 dias, foram igualmente efetivas no controle de exacerbações agudas de bronquite obstrutiva crônica.

A doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) em comparação com o cefaclor (250 mg, a cada 8 horas), ambos por 14 dias, mostrou-se superior para promover a resolução da infecção aguda em pacientes com bronquite crônica e asma e manter períodos longos livres de infecção.

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 a 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 gastrointestinais 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.

Foram considerados igualmente efetivos os tratamentos com ofloxacino (400 mg, a cada 12 horas por 10 dias) e com cefoxitina/doxiciclina (2 g, dose única, intramuscular/100 mg, a cada 12 horas por 10 dias), segundo estudo feito com 249 pacientes portadoras de doença inflamatória pélvica.

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*, diferenciando-se apenas pela adesão.

Uma revisão avaliou pesquisas clínicas que comparavam a doxiciclina à azitromicina no tratamento da infecção por *Chlamydia trachomatis* em mulheres não grávidas e encontrou taxas de erradicação bacteriana (88% a 100%) e de cura (93% a 100%) similares.

Segundo um estudo aberto, randomizado, que envolveu 108 mulheres e homens com cervicite ou uretrites causadas por *Neisseria gonorrhoeae* e/ou *Chlamydia trachomatis*, o tratamento com doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas, por 7 dias) é tão eficaz quanto o com azitromicina em regime de dose única (1 g) ou de 3 dias (500 mg/dia no primeiro dia, seguido de

250 mg/dia nos dias subsequentes).¹³ 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. A eficácia da doxiciclina é comparável a da roxitromicina para o tratamento de uretrites masculinas e cervicovaginites não gonocócicas. A taxa de cura com doxiciclina foi de 89% e da roxitromicina 93%. Foram isolados os seguintes patógenos nos pacientes estudados: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*.

Infecções de pele/acne

A doxiciclina (50 mg/dia) administrada a 95 pacientes mostrou eficácia semelhante a da clindamicina e da lincomicina, gerando melhora boa ou excelente do quadro em 41% dos pacientes tratados. Um trabalho prospectivo, randomizado com 60 pacientes (de 16 anos ou mais), com duração de 12 semanas, onde os pacientes receberam doxiciclina diária (100 mg/dia) ou azitromicina (500 mg/dia, 1 vez por semana) pelo mesmo período (os dois grupos usaram tretinoína tópica 0,05%). Demonstrou que a doxiciclina é tão efetiva quanto a azitromicina. 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% e 92%, respectivamente.

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 falciparum em um estudo randomizado que envolveu 188 escolares de áreas endêmicas da Tailândia.

Cólera

Vários estudos mostram que a doxiciclina é tão efetiva quanto tetraciclina. A doxiciclina (300 mg, dose única) é mais eficaz que o ciprofloxacino (1 g, dose única) para a cura bacteriológica do *Vibrio cholerae* 01 ou 0139 e para a cura clínica do *Vibrio cholerae* tipo 01. No grupo de pacientes infectados com cepas do *Vibrio cholerae* resistente à tetraciclina a falha do tratamento foi maior nos pacientes que receberam doxiciclina.

Doença de Lyme

Em um estudo que seguiu por 1 ano, 100 pacientes com doença de Lyme clínica (*eritema migrans*) e laboratorial (cultura de pele positiva para *Borrelia burgdorferi*) comparou os tratamentos com doxiciclina (100 mg a cada 12 horas, por 14 dias) e azitromicina (500 mg a cada 12 horas no primeiro dia e 500 mg 1 vez ao dia nos 4 dias seguintes) constando que os dois fármacos foram igualmente eficazes.

Febre Q

Um estudo comparativo seguiu 35 pacientes com endocardite-Febr 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DOXILEGRAND® é um antibiótico de amplo espectro derivado sintético da oxitetraciclina. A doxiciclina apresenta elevado grau de lipossolubilidade e pouca afinidade de ligação ao cálcio. É altamente estável no soro humano normal e não se degrada para uma forma epianidro.

Propriedades Farmacodinâmicas

A doxiciclina é fundamentalmente 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.

Calymatobacterium 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 sob a forma biologicamente ativa. A doxiciclina administrada por via oral é absorvida de maneira virtualmente completa. Os estudos realizados até o momento indicam que a absorção da doxiciclina, ao contrário de outras tetraciclinas, não é acentuadamente alterada pela ingestão de alimentos ou leite. Após a administração de 200 mg de doxiciclina a voluntários adultos saudáveis, o pico médio dos níveis séricos foi de 2,6 µg/mL após 2 horas, diminuindo para 1,45 µg/mL após 24 horas. A excreção renal de doxiciclina é de aproximadamente 40% após 72 horas em indivíduos com a função renal normal (*clearance* de creatinina de 75 mL/min). Esta porcentagem pode ser reduzida para um valor de até 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 (num período de 18 a 22 horas) em indivíduos com função renal normal e com insuficiência renal grave.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Não foram conduzidos estudos a 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 os antibióticos tetraciclina e 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

DOXILEGRAND® é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à doxiciclina, qualquer tetraciclina, ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes e lactantes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 8 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Casos de fontanelas abauladas em crianças e hipertensão intracraniana benigna em adultos foram relatados em pacientes recebendo dose terapêutica total. Este quadro desapareceu rapidamente com a descontinuação do medicamento. Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo doxiciclina, e a gravidade variou de moderada até risco à vida. É importante considerar o diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos. O uso de antibióticos pode ocasionalmente resultar em desenvolvimento 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. Alguns casos de esofagite e úlceras esofágicas foram relatados em pacientes que receberam medicamentos da classe das tetraciclinas, incluindo a doxiciclina, na forma de cápsulas e comprimidos. A maior parte destes pacientes recebeu a medicação imediatamente antes de se deitar.

O paciente deve ser orientado a beber bastante líquido junto com o medicamento para reduzir o risco de irritação e ulcerações no esôfago.

A ação antianabólica das tetraciclina 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 insuficiência renal.

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

Em tratamentos prolongados, uma avaliação laboratorial periódica dos sistemas orgânicos incluindo hematopoiético, renal e hepático deverá ser realizada.

Diarreia associada a *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 considerado em todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibióticos. Há relatos que pode ocorrer em até dois meses após a administração de agentes antibacterianos, portanto, é necessário cuidado na tomada do histórico médico e acompanhamento.

O paciente deve ser orientado a evitar exposição excessiva à luz solar ou à luz ultravioleta artificial durante o tratamento com **DOXILEGRAND®** e o tratamento deve ser descontinuado se ocorrer fotossensibilidade (por ex. erupções cutâneas) e o uso de protetores ou bloqueadores solares deve ser considerado.

Ao se tratar pacientes portadores de doenças venéreas com suspeita de sífilis, é essencial a confirmação diagnóstica, incluindo microscopia em campo escuro. Nestes casos testes sorológicos devem ser realizados mensalmente, durante pelo menos quatro meses.

O uso de **DOXILEGRAND®** pode aumentar a incidência de candidíase vaginal.

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

A absorção das tetraciclina é reduzida quando usada concomitantemente com o salicilato de bismuto.

Uso em Crianças

Assim como ocorre com outras tetraciclina, 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 tetraciclina durante o desenvolvimento da dentição (segunda metade da gravidez, primeira infância e crianças até os 8 anos de idade) pode causar alteração permanente da coloração dos dentes (amarelo-cinza-pardo). 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. Portanto, a **DOXILEGRAND®** só deve ser utilizado nestes grupos de pacientes quando outros medicamentos não estiverem disponíveis ou se mostrarem ineficazes ou contraindicados. Entretanto, a **DOXILEGRAND®** pode ser utilizado para carbúnculo (antraz maligno), incluindo carbúnculo adquirido por inalação (pós-exposição) nestes grupos de pacientes.

Uso durante a Gravidez

DOXILEGRAND® não foi estudado em pacientes grávidas. Não deve ser utilizada em gestantes a menos que, no julgamento do médico, o potencial benefício supere o risco (vide item – Uso em Crianças).

Resultados de estudos animais indicam que as tetraciclina 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.

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

Uso durante a Lactação

Assim como ocorre com outras tetraciclina, 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 – Uso em Crianças).

A doxiciclina deve ser evitada em lactantes. As tetraciclina, incluindo a doxiciclina, são encontradas no leite de lactantes que estejam utilizando antibióticos pertencentes a esta classe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito da **DOXILEGRAND®** na habilidade de dirigir e operar máquinas pesadas não foi estudado. Não há evidências sugerindo que a doxiciclina afete estas habilidades.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: Não há recomendações específicas para idosos.

Uso em crianças: **DOXILEGRAND®** não deve ser utilizado em crianças menores de 8 anos (vide item – Uso em Crianças).

Uso durante a gravidez e lactação: **DOXILEGRAND®** não deve ser utilizado em gestantes a menos que, no julgamento do médico, o potencial benefício supere o risco (vide – Uso durante a gravidez).

A doxiciclina deve ser evitada em lactantes. As tetraciclina, incluindo a doxiciclina, são encontradas no leite de lactantes que estejam utilizando antibióticos pertencentes a esta classe (vide – Uso durante a lactação).

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetilsalicílico.

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 na presença dos seguintes medicamentos: antiácidos que contenham alumínio, cálcio ou magnésio, outros medicamentos que contenham estes cátions, preparações que contenham ferro ou sais de bismuto.

Álcool, barbitúricos, carbamazepina e fenitoína diminuem a meia-vida da doxiciclina.

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

O uso concomitante de tetraciclinas e contraceptivos orais pode reduzir a eficácia destes últimos.

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

DOXILEGRAND® comprimido revestido deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

DOXILEGRAND® comprimido revestido têm prazo de validade de 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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

Características do produto:

DOXILEGRAND® apresenta-se como comprimido revestido na cor verde, circular, biconvexo e monosssectado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DOXILEGRAND® comprimido revestido pode ser deglutido diretamente com um pouco de líquido.

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 **DOXILEGRAND®** seja acompanhada de alimentos ou leite. Estudos indicam que a absorção da doxiciclina não é acentuadamente influenciada pela ingestão simultânea de alimentos ou leite.

Cada comprimido revestido de **DOXILEGRAND®** contém cloridrato de doxiciclina equivalente a 100 mg de doxiciclina base.

A dose usual e a frequência da administração de **DOXILEGRAND®** 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.

Uso em Crianças com idade acima de 8 anos

O esquema posológico recomendado para crianças pesando até 45 kg 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. 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 – Uso em Crianças).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

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

Uso em Adultos

A dose usual de **DOXILEGRAND®** 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 ou em doses de 50 mg, a cada 12 horas).

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.

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 **DOXILEGRAND®**.

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 doxiciclina, a cada 12 horas por 7 dias.

Estágios iniciais da doença de Lyme (estágio 1 e 2):

Doses orais de 100 mg de **DOXILEGRAND®**, 2 vezes por dia por 14 a 30 dias, de acordo com os sinais clínicos, sintomas e resposta do paciente.

Infecções Uretrais, Endocervicais ou Retais não Complicadas em Adultos, causadas por *Chlamydia trachomatis*:

Doses orais de 100 mg de **DOXILEGRAND®**, 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 em dose única, mais dose oral de 100 mg de **DOXILEGRAND®**, 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 **DOXILEGRAND®** 2 vezes por dia por 7 dias.

Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*:

Dose oral de 100 mg de **DOXILEGRAND®**, 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 **DOXILEGRAND®**, 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:

DOXILEGRAND® 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 **DOXILEGRAND®**, 2 vezes por dia por 2 semanas.

Sífilis no estágio terciário ou latente:

Pacientes não grávidas, alérgicas a penicilina com sífilis terciária ou latente, podem ser tratadas com o seguinte regime posológico: dose oral de 100 mg de **DOXILEGRAND®** 2 vezes por dia por 2 semanas, como uma alternativa à terapia com penicilina quando a duração do tratamento é conhecida e for de menos de um ano. Caso contrário, a **DOXILEGRAND®** deve ser administrada por 4 semanas.

Doença Inflamatória Pélvica Aguda:

Pacientes Internados: a dose oral de 100 mg de **DOXILEGRAND®**, 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 **DOXILEGRAND®** via oral 2 vezes por dia até completar o total de 14 dias de tratamento.

Pacientes Ambulatoriais: dose oral de 100 mg de **DOXILEGRAND®**, 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 **DOXILEGRAND®** por até 12 semanas.

Tratamento de Malária falciparum Resistente à cloroquina:

Dose oral diária de 200 mg de **DOXILEGRAND®**, por um mínimo de 7 dias. Devido à potencial gravidade da infecção deve-se sempre associar um esquizotônica de ação rápida como a quinina à **DOXILEGRAND®**. A dose recomendada de quinina varia de acordo com a área geográfica.

Profilaxia de Malária:

Dose diária de 100 mg de **DOXILEGRAND®** para adultos. Para crianças acima de 8 anos, dose diária de 2 mg/kg 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 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:

DOXILEGRAND® deve ser administrada em dose única de 300 mg.

Profilaxia do Tifo tsutsugamushi:

DOXILEGRAND® deve ser administrada em dose única oral de 200 mg.

Profilaxia da Diarreia de Viajantes em Adultos:

Dose de 200 mg de **DOXILEGRAND®** 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 há 21 dias.

Profilaxia da Leptospirose:

Dose oral, semanal, de 200 mg de **DOXILEGRAND®** 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 há 21 dias.

Tratamento da Leptospirose:

DOXILEGRAND® 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 **DOXILEGRAND®**, 2 vezes por dia por 60 dias.

Crianças pesando menos de 45 kg: dose oral de 2,2 mg de **DOXILEGRAND®** 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 – Uso em Crianças).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de tomar **DOXILEGRAND®** 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

As seguintes reações adversas foram observadas em pacientes tratados com tetraciclina, incluindo a doxiciclina.

Tabela de reações adversas

Classe dos órgãos do sistema	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10000 a < 1/1000
Doenças no sistema linfático e sanguíneo				Trombocitopenia Anemia hemolítica Neutropenia Eosinofilia
Doenças no sistema imunológico		Reação anafilática (incluindo hipersensibilidade, púrpura de Henoch-Schonlein, hipotensão, pericardite, angioedema, exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, dispneia, doença do soro, edema periférico, taquicardia e urticária)		Reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Doenças endócrinas				Descoloração microscópica castanho-preta da glândula tireóide
Doenças do metabolismo e da nutrição				Anorexia
Doenças do sistema nervoso		Dor de cabeça		Abaulamento da fontanela Hipertensão intracraniana benigna
Doença do ouvido e do labirinto				Zumbido
Distúrbios vasculares				Vermelhidão
Doenças gastrointestinais		Náuseas/vômitos	Dispepsia (azia/gastrite)	Colite pseudomembranosa Diarreia <i>C.difficile</i> Ulcerações esofágicas Esofagite Enterocolite Lesões inflamatórias (com supercrescimento monilial) na região anogenital Dor abdominal Diarreia Disfagia Glossite
Doenças hepatobiliares				Hepatotoxicidade Hepatite Alteração da função hepática

Tabela de reações adversas

Classe dos órgãos do sistema	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10000 a < 1/1000
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Reação de fotossensibilidade	Erupção, incluindo erupções cutâneas maculopapulares e eritematosas		Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Dermatite esfoliativa Fotooncolise
Doenças musculoesqueléticas, do tecido conjuntivo e dos ossos				Artralgia Mialgia
Doenças renais e urinárias				Aumento da concentração de ureia no sangue

Categorias CIOMS III: Muito comum $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), Incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$).

Se ocorrerem eventos adversos, informe o Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou a Autoridade Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

Em caso de superdosagem, o medicamento deve ser descontinuado e um tratamento sintomático e medidas de suporte devem ser instituídas. A diálise não altera a meia-vida plasmática da doxiciclina e, portanto, não seria um benefício no tratamento dos casos de superdosagem.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.6773.0193

Farm. Resp: Dra. Maria Betânia Pereira CRF-SP nº 37.788

Registrado por: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rod. Jornalista F.A. Proença, km 08,

Bairro Chácara Assay

Hortolândia /SP – CEP 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A

São Bernardo do Campo /SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 0800-500600

www.legrandpharma.com.br



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
N/A	(10457) Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula	22/07/2013	22/07/2013	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.