

DOISKA[®] 180

menaepthenona

180 mcg

Cápsulas gelatinosas moles

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Cápsulas moles de 180 mcg em embalagens contendo 4 e 30 cápsulas moles.

USO ORAL
USO ADULTO**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula mole contém:

menaeptenona (menaquinona-7 1500 ppm) 180 mcg

Excipientes: triglicerídeos de cadeia média, razealfatocoferol, gelatina, glicerol, água purificada, vermelho allura 129, amarelo crepúsculo e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DOISKA® 180 é indicado na prevenção e tratamento da perda de massa óssea e densidade mineral óssea relacionadas à idade, bem como na melhora da complacência arterial e na inibição da calcificação vascular advinda com o envelhecimento e/ou agravada por diversas outras patologias como, por exemplo, hipertensão arterial, aterosclerose, diabetes *mellitus* e insuficiência renal crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos populacionais sugerem que a suplementação com vitamina K2 pode ajudar a corrigir a insuficiência dessa vitamina, comumente encontrada em países ocidentais e onde se ingere grandes quantidades de alimentos industrializados. Além disso, seu consumo está associado com a melhora da saúde cardiovascular e óssea ^(1-4,6)

Prevenção e tratamento da perda de massa óssea e densidade mineral óssea

No estudo de Knapen e colaboradores (2013)⁴, 244 mulheres na pós menopausa saudáveis receberam 180 mcg de vitamina K2 ou placebo uma vez ao dia durante 3 anos. Os resultados deste estudo mostraram que a ingestão de vitamina K2 melhorou significativamente o status de vitamina K e diminuiu o declínio da densidade mineral óssea e do conteúdo mineral ósseo relacionados à idade na coluna lombar e no colo do fêmur. Foi verificado que a força óssea foi afetada favoravelmente pela vitamina K2. Além disso, a vitamina K2 diminuiu significativamente a perda de altura da região torácica inferior das vértebras.

Em estudo randomizado, duplo-cego comparado a placebo, Forli L, *et al* (2010)⁵ investigou o efeito da administração de 180 mcg vitamina K2 (menaquinona-7) na massa óssea, no primeiro ano após transplante de pulmão e coração em um total de 94 pacientes. Os pacientes também foram aconselhados a ingerir de 10 a 20 mcg de vitamina D e 1000 mg de cálcio por dia. Em todos os pacientes, após 1 ano do transplante, a administração de vitamina K2 apresentou um efeito favorável na densidade mineral óssea da coluna lombar em transplantados de pulmão e coração.

Melhora da complacência arterial e inibição da calcificação vascular

Knapen e colaboradores (2015)⁶ observaram melhora da rigidez arterial em mulheres na pós menopausa (n = 244) que receberam diariamente 180 mcg de vitamina K2 durante 3 anos. Adicionalmente a vitamina K2 melhorou as propriedades elásticas da artéria carótida em pacientes com maior enrijecimento arterial.

Dalmeijer e colaboradores (2012)⁷ verificou que doses diárias de 180 mcg ou 360 mcg de vitamina K2, na forma de menaquinona-7, diminuiu de maneira dose-dependente as concentrações de MGP inativa e a razão osteocalcina não-carboxilada e osteocalcina carboxilada, marcadores esses relacionados à calcificação vascular e à saúde óssea, respectivamente.

Estudo randomizado intervencionista, não controlado por placebo, com 3 grupos paralelos avaliou os níveis plasmáticos de MGP desfosforilada não carboxilada (MGP inativa), osteocalcina não carboxilada e PIVKA-II (Proteína induzida pela ausência de vitamina K) com a ingestão diária de vitamina K2 (45 mcg, 135 mcg ou 360 mcg) em 53 pacientes em hemodiálise crônica em condições estáveis, durante um período de 6 semanas. A vitamina K2 induziu uma diminuição dependente da dose e do tempo na circulação MGP desfosforilada não carboxilada, osteocalcina não carboxilada e níveis de PIVKA-II, indicando o potencial

terapêutico da menaquinona-7 na redução da progressão da calcificação vascular em pacientes em hemodiálise⁸.

Caluwé e colaboradores (2013)⁹ concluíram que pacientes em hemodiálise crônica apresentam elevados níveis de MGP inativa ou não carboxilada, possivelmente relacionados a uma baixa ingestão de vitamina K2 na dieta. Doses de 360 mcg, 720 mcg e 1080 mcg de menaquinona-7 reduziram os níveis de MGP não carboxilada de forma dose dependente, sendo considerada uma importante abordagem para prevenir calcificações vasculares em pacientes crônicos em hemodiálise.

Estudo prospectivo, aberto, de braço único e unicêntrico avaliou a associação entre a mudança no status da vitamina K e os índices de rigidez arterial após 8 semanas de administração de menaquinona-7 (vitamina K2) (360 mcg, uma vez ao dia) em pacientes que haviam realizado transplante renal (n = 60). Mansour e colaboradores (2017)¹⁰ concluíram que a vitamina K2 na dose de 360 mcg foi associada a melhora na deficiência subclínica de vitamina K2 e na rigidez arterial, avaliados pela concentração da proteína Gla da matriz desfosforilada não-carboxilada (dp-ucMGP) e pela velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (cfPWV), respectivamente.

Aoun e colaboradores (2017)¹¹ concluíram que a deficiência de vitamina K, avaliada pelos altos níveis de MGP inativa, é profunda em pacientes em hemodiálise e está significativamente correlacionada com calcificações vasculares. A ingestão diária de 360 mcg de vitamina K2, por 4 semanas, reduziu efetivamente as proteínas não ativadas nessa população.

Referências Bibliográficas

1. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the rotterdam study. *J Nutr.* [Internet]. 2004 [cited 2022 jun. 27];134(11):3100–3105. Available from: DOI: 10.1093/jn/134.11.3100.
2. Beulens JW, Bots ML, Atsma F, Bartelink ML, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis.* [Internet]. 2009 [cited 2022 jun. 27];203(2):489–493. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010>.
3. Gast GC, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* [Internet]. 2009 [cited 2022 jun. 27];19(7):504–510. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.10.004>.
4. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* [Internet]. 2013 [cited 2022 jun. 27];24(9):2499-2507. Available from: DOI: 10.1007/s00198-013-2325-6.
5. Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, Isaksen GA, Kvamsdal KE, Godang K, et al. Dietary vitamin K2 supplement improves bone status after lung and heart transplantation. *Transplantation.* [Internet]. 2010 [cited 2022 jun. 27];89(4):458-464. Available from: DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c46b696.
6. Knapen MH, et al. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women: a double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* [Internet]. 2015 [cited 2022 jun. 27];113(5):1135-1144. Available from: DOI: 10.1160/TH14-08-06757.
7. Dalmeijer GW, Van der Schouw YT, Magdeleyns E, Ahmed N, Vermeer C, Beulens JW. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein. *Atherosclerosis.* [Internet]. 2012 [cited 2022 jun. 27];225(2):397-402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.019>.
8. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin k deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* [Internet]. 2012 [cited 2022 jun. 27];59(2):186-195. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.10.0419>.
9. Caluwé R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant.* [Internet]. 2014 [cited 2022 jun. 27];29(7):1385-1390. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft464>.
10. Mansour AG, Hariri E, Daaboul Y, Korjian S, El Alam A, Protogerou AD, et al. Vitamin K2 supplementation and arterial stiffness among renal transplant recipients: a single-arm, single-center clinical trial. *J Am Soc Hypertens.* [Internet] 2017 [cited 2022 jun. 27];11(9):589-597. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.07.001>.
11. Aoun M, Makki M, Azar H, Matta H, Chelala DN. High dephosphorylated-uncarboxylated MGP in hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, a pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol.* [Internet]. 2017 [cited 2022 jun. 27];18(1):1-10. Available from: DOI: 10.1186/s12882-017-0609-3.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

A vitamina K não é uma substância única, mas sim um grupo de derivados intimamente relacionados com uma estrutura de 2-metil-1,4-naftoquinona comum a todas as suas isoformas. Todos os derivados de vitamina K contêm este núcleo, que também é chamado menadiona. Dentre as vitaminas K naturais mais importantes encontram-se a filoquinona (2-metil-3-phytyl-1,4-naftoquinona, fitomenadiona), presente em plantas verdes e também conhecida como vitamina K1, e a menaquinona, com cadeias laterais de comprimento variável, que é formada a partir de bactérias intestinais e também é conhecida como vitamina K2.

Diferente da vitamina K1 (filoquinona) envolvida no processo de coagulação, a vitamina K2 é responsável por ativar proteínas envolvidas na regulação da calcificação vascular (Proteína Gla da Matrix ou MGP) e do metabolismo ósseo (osteocalcina).

A vitamina K2 consiste em um grupo de menaquinonas, que são caracterizadas pelo comprimento de sua cadeia lateral isoprenóide, uma cadeia lateral lipofílica, poli-insaturada de comprimento variável. Hoje, as menaquinonas são geralmente chamadas de MK-n, onde “n” significa o número de unidades isoprenóides. No que diz respeito à prevenção e aspectos terapêuticos, a menaquinona-7 (MK-7) está entre as formas mais importantes de vitamina K2 com 7 unidades isoprenóides. As menaquinonas são encontradas principalmente em alimentos de origem animal e em alimentos fermentados, como iogurte e alguns tipos de queijo. Entretanto, a fonte mais rica de MK-7 é um alimento japonês chamado natto, feito a partir de soja fermentada.

Dentre as proteínas que são ativadas pela vitamina K2 se encontram a osteocalcina (OC) e a proteína Gla da Matrix (MGP). A osteocalcina carboxilada (forma funcional) liga-se ao cálcio no tecido ósseo, que é incorporado na hidroxiapatita do osso com a ajuda dos osteoblastos. Uma baixa ingestão de vitamina K2 na dieta e alta proporção de osteocalcina não carboxilada (ucOC) são fatores de risco independentes para fraturas de quadril. Já a MGP é responsável por inibir a calcificação vascular e o enrijecimento arterial relacionado à idade, protegendo os vasos sanguíneos da sobrecarga de cálcio.

Propriedades Farmacocinéticas:

Dados em humanos a respeito da absorção das menaquinonas de fontes alimentares são limitados a MK-7. Após a ingestão, a MK-7 é absorvida rapidamente e de forma inalterada no trato gastrointestinal, é carregada por micelas compostas de sais biliares com subsequente liberação na circulação sistêmica; os dados mostram picos plasmáticos de MK-7 4 h após a ingestão, mas a MK-7 não parece ser completamente removida da circulação após 72-96 horas. A farmacocinética diferente entre os vários vitâmeros de vitamina K também resultam em tempos de meia-vida plasmática muito diferentes. Considerando que a filoquinona tem um tempo de meia-vida relativamente curto, a MK-7 apresenta um tempo de meia-vida mais longa (aproximadamente 3 dias).

Dados disponíveis indicam maior absorção e biodisponibilidade da MK-7, quando comparada à filoquinona, o que pode facilitar sua absorção por vários tecidos-alvo. Portanto, a ingestão regular de MK-7 resulta em níveis sanguíneos que não só são mais estáveis, mas também aproximadamente 7 a 8 vezes maior. Comparado com vitamina K1, a distribuição de MK-7 nos vários tecidos é significativamente melhor. A MK-7 é, assim, mais eficiente na carboxilação extra-hepática (por exemplo, osteocalcina) e hepática (por exemplo, protrombina) de proteínas.

As menaquinonas são excretadas por uma via metabólica comum, onde a cadeia lateral isoprenóide é encurtada. Esses metabólitos, então, são conjugados principalmente com o ácido glucurônico e excretados pela bile e urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- **DOISKA® 180** é contraindicado em caso de hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.
- **DOISKA® 180** não deve ser administrado a pacientes em uso de anticoagulantes cumarínicos (exemplo: varfarina) sem orientação médica (Vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anticoagulantes: Pacientes em uso de anticoagulantes cumarínicos (exemplo, varfarina) não devem utilizar menaepthenona sem orientação médica, pois a vitamina K2 pode reduzir o efeito desses medicamentos. Em caso de uso concomitante, o médico deve ajustar a dose do cumarínico e monitorar periodicamente o INR (razão normalizada internacional), para manter o controle da anticoagulação (Vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Gravidez: categoria B. Estudos de reprodução animal não demonstraram risco para o feto. Entretanto não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: A Vitamina K2 (menaepthenona) podem estar presentes no leite materno, pois a mesma pode ser sintetizada por algumas bactérias intestinais. Seus níveis no leite materno podem ser aumentados em mães que consomem certos alimentos fermentados. Entretanto, não há estudos bem controlados sobre os efeitos da menaepthenona em lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por lactantes sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião dentista.

Pediatria: Não há estudos adequados e bem controlados em crianças para permitir a recomendação de dosagem.

Geriatrics: Não há restrições ou cuidados especiais quanto ao uso de **DOISKA® 180** em pacientes idosos

Insuficiência renal/hepática: Não há restrições ou cuidados especiais quanto ao uso de **DOISKA® 180** em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Pode-se considerar que é improvável que menaepthenona prejudique tais atividades.

Atenção: Contém os corantes amarelo crepúsculo, dióxido de titânio e vermelho allura 129.

Até o momento, não há informações de que menaepthenona possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes: o uso concomitante de vitamina K2 e antagonistas da vitamina K, como os anticoagulantes da classe dos cumarínicos (exemplo, varfarina) pode resultar em alterações no INR, devido à redução do efeito dos anticoagulantes. Pacientes em uso de anticoagulantes cumarínicos não devem utilizar menaepthenona sem orientação médica e, em caso de uso concomitante, o médico deve ajustar a dose do cumarínico e monitorar periodicamente o INR, para manter o controle da anticoagulação (Vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Orlistate: o uso concomitante pode diminuir a absorção da vitamina K2 resultando em concentrações séricas menores e potencial diminuição de sua eficácia.

Laxantes: laxantes a base de colestiramina e colesevelam reduzem a absorção de vitamina K, recomendando-se um intervalo de pelo menos 2 horas entre as administrações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha **DOISKA® 180** (menaepthenona) em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

Validade: 24 meses.

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.

Características do medicamento

Cápsula gelatinosa mole, no formato oval, cor vermelho opaco, contendo solução oleosa amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DOISKA® 180 deve ser administrado somente por via oral.

Recomenda-se a ingestão de 1 cápsula (180 mcg) de **DOISKA® 180** ao dia, ficando a critério médico o ajuste de dose e o tempo de tratamento, de acordo com o perfil do paciente.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose, considerando que os dados de segurança e eficácia de **DOISKA® 180** não demonstraram diferenças entre pacientes idosos e adultos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de **DOISKA® 180** na população pediátrica não foi estabelecida.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

Recomenda-se a administração de 1 a 2 cápsulas (180 a 360 mcg) de **DOISKA® 180** ao dia, ficando a critério médico o ajuste de dose e o tempo de tratamento, de acordo com o perfil do paciente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram reportados em literatura e descritos a seguir, de acordo com as frequências: muito comuns (> 1/10); comuns (1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados).

Distúrbios gastrintestinais

Desconhecido: náusea, diarreia, desconforto abdominal, dor abdominal e desconforto intestinal

Distúrbios vasculares

Desconhecido: ondas de calor

Distúrbios cardíacos

Desconhecido: aumento de palpitação

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos

Desconhecido: erupção cutânea

Distúrbios ósseos

Desconhecido: ostealgia

Exames complementares de diagnóstico

Desconhecido: ganho de peso

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

10. SUPERDOSE

Não foram descritos, até o momento, sintomas de superdosagem com o uso deste medicamento.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0974.0358

Registrado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av Paulo Ayres 280

Taboão da Serra SP - CEP06767-220

CNPJ 49.475.833/0001-06

SAC 0800 724 6522

Produzido por
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Rua Solange Aparecida Montan 49
Jandira SP – CEP: 06610-015

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/02/2026	--	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP Apresentações VPS Apresentações	(VP/VPS)	Cápsulas gelatinosas moles X 4 e 30
18/12/2025	1620343/25-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres legais VPS 5. Advertências e precauções; Dizeres legais	(VP/VPS)	Cápsulas gelatinosas moles X 4, 30 e 90

30/06/2023	0671347/23-3	10461 – MEDICAMENTO ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	Cápsulas gelatinosas moles X 4, 30 e 90
------------	--------------	--	-----	-----	-----	-----	----------------	--------	---