

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA,
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), EN LOS ESTADOS
MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA	40 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
Finlandia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA	40 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
Alemania		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA	40 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
Irlanda		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA ¹	40 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
Italia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA	40 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
Luxemburgo		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA	40 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
Holanda		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA ²	40 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
Suecia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA	40 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral

¹ La aprobación del nombre se espera

² La aprobación del nombre se espera

Reino Unido		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Alemania	ORACEA	40 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
-------------	--	---	--------	-------	--	----------

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO
PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE ORACEA

La rosácea es un trastorno cutáneo crónico bien conocido, a menudo caracterizado por remisiones y exacerbaciones, que afecta fundamentalmente a la cara, produciendo problemas psicológicos notables además de las molestias físicas. El objetivo primordial del tratamiento de la rosácea es reducir las lesiones papulopustulosas, aunque el eritema y la telangiectasia son elementos difíciles de aliviar. Los únicos tratamientos que están autorizados actualmente en muchos países de la UE son los medicamentos tópicos que contienen metronidazol o ácido azelaico, que deben administrarse dos veces al día y pueden provocar acontecimientos adversos locales, tales como irritación de la piel o empeoramiento de la rosácea. La doxiciclina, normalmente en dosis de 100-200 mg diarios, se ha utilizado mucho en la práctica clínica para tratar distintas enfermedades infecciosas durante más de 25 años y tiene un perfil de seguridad bien documentado. De acuerdo con varias directrices internacionales, la doxiciclina también se recomienda habitualmente para el tratamiento de la rosácea, pero sólo está aprobada en unos pocos países de la UE; en consecuencia, el uso de la doxiciclina en indicaciones no recogidas en la ficha técnica está muy extendido en la práctica clínica para tratar a largo plazo (desde unos meses hasta varios años) el acné vulgar, si bien las dosis son habitualmente mayores (100 mg diarios) que las propuestas para Oracea (40 mg diarios). Es probable que por este motivo haya un riesgo mayor de reacciones adversas, como la aparición de resistencias en la microflora comensal. Así, la solicitud actual presentada para Oracea (doxiciclina en comprimidos de 40 mg) no hace referencia a una nueva entidad química, sino que tiene por objeto desarrollar una formulación que pueda administrarse una sola vez al día por la vía oral y lograr concentraciones plasmáticas de doxiciclina en estado de equilibrio en niveles antiinflamatorios pero no antimicrobianos.

El procedimiento se remitió al CHMP, que planteó una serie de cuestiones mediante una lista de preguntas y una posterior lista de cuestiones pendientes a las que respondió el solicitante.

El CHMP consideró que la seguridad de la doxiciclina (100-200 mg diarios) ha quedado demostrada a lo largo de muchos decenios de uso clínico, lo que aporta garantías respecto a la tolerabilidad de la dosis más baja de Oracea. Los estudios clínicos no mostraron ningún AA grave relacionado con el tratamiento y parece que la tolerabilidad no resulta afectada por el sexo, la edad, ni la gravedad de la enfermedad. A diferencia de las dosis antimicrobianas de la doxiciclina, que son mayores y pueden causar la aparición de resistencias y el sobrecrecimiento oportunista, la experiencia obtenida de los ensayos clínicos a largo plazo de la doxiciclina en dosis de 40 mg/día confirma la buena tolerabilidad de este medicamento y en esta dosis durante el tratamiento prolongado. La experiencia posterior a la comercialización no ha detectado ningún problema de seguridad nuevo. En general, se calcula que, desde la autorización, se han despachado más de 400.000 recetas de Oracea en las farmacias de EEUU hasta noviembre de 2007 y la experiencia en el mercado no ha detectado ningún problema de seguridad nuevo.

Respecto a la eficacia, el solicitante demostró la eficacia clínica de Oracea en monoterapia para reducir el número de lesiones papulopustulosas mediante dos estudios en fase III, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que contaron con más de 530 pacientes. Ambos estudios mostraron que Oracea era significativamente mejor que el placebo. Dado que no se han realizado estudios formales sobre la respuesta a la dosis, se analizaron los datos de la fase III para investigar la existencia de alguna relación entre dosis y eficacia. El solicitante concluyó que las dosis mayores en términos de mg/kg producían concentraciones plasmáticas más altas, pero no aumentaban la eficacia clínica, y que la doxiciclina en dosis antiinflamatorias (formulación de 40 mg) aportaba una eficacia antiinflamatoria máxima en el tratamiento de la rosácea. Además, los resultados preliminares de un estudio que comparó Oracea (40 mg de doxiciclina) con 100 mg de doxiciclina al día, ambos administrados junto con metronidazol tópico, avalan la hipótesis de no inferioridad de la pauta posológica de Oracea. Siempre que la indicación propuesta sea reflejo del criterio de valoración principal de los estudios más decisivos, como se está sugiriendo, el CHMP cree que la eficacia podría

considerarse suficientemente demostrada en las poblaciones que se examinan ahora en los estudios en fase III presentados.

El solicitante respondió a la cuestión de que no se había aportado ningún estudio de comparación con otro fármaco activo alegando que no era necesario ningún ensayo clínico controlado con otro fármaco, como habría sido la doxiciclina sistémica, dado que el programa de desarrollo se realizó de conformidad con una serie de directrices de la ICH, la CPMP/ICH/291/95 y la CPMP/ICH/135/95, que no exigen la comparación con fármacos activos, y con la directriz E10 en cuanto a la elección del grupo de control en los ensayos clínicos (CPMP/ICH/364/96), que afirma que el uso de un grupo de control con placebo constituye el diseño más apropiado, siempre que resulte viable desde los puntos de vista ético y práctico. El solicitante consideró que los estudios frente a otros tratamientos activos ni resultaban prácticos, ni estaban justificados en el caso de Oracea. Además, no existen fármacos de comparación bien definidos, ya que muy pocos países europeos han aprobado la rosácea como indicación de la doxiciclina (100 mg diarios), lo que plantearía más dificultades al tener que estudiar dos fármacos no aprobados (100 mg de doxiciclina y Oracea) en un solo ensayo clínico. Sin embargo, sí se realizaron estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Oracea en combinación con otro tratamiento activo como el metronidazol, que pusieron de manifiesto que Oracea, administrado como complemento del metronidazol, es muy superior al metronidazol solo y no se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre las dosis baja y alta de doxiciclina. El CHMP se mostró de acuerdo con las directrices de la ICH, afirmando que no es necesario ningún fármaco activo de comparación si se considera ética y prácticamente viable el uso de un placebo en el grupo de control. Se consideró que la indicación de la rosácea, según la definición de los criterios de inclusión de los estudios, cumplía con estos criterios. En consecuencia, el CHMP consideró que la eficacia clínica de Oracea había quedado suficientemente demostrada en los dos estudios en fase 3 controlados con placebo y que la cuestión estaba resuelta.

Respecto al riesgo de inducir resistencias, el solicitante presentó los datos de varios estudios que demostraban que la dosis de 100 mg de doxiciclina provoca la aparición de numerosas cepas resistentes en la microflora oral e intestinal. Seis de los estudios abordaron el problema de la aparición de resistencias con la dosis baja de doxiciclina (40 mg diarios), centrándose en los efectos sobre la microflora intestinal, la microflora subgingival, la saliva y la flora de la piel. Un estudio doble ciego y controlado con placebo realizado por Walker y cols. en 2005 para examinar el efecto de 20 mg de doxiciclina dos veces al día no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento activo y el grupo del placebo por lo que se refiere a la aparición de bacterias resistentes a la doxiciclina o multirresistentes en las muestras fecales o vaginales. Respecto a la exposición de las bacterias a la doxiciclina en el lugar de acción, el solicitante hizo alusión a varias publicaciones que exponen que las concentraciones resultantes del fármaco con actividad antibacteriana serán muy bajas, por lo que el riesgo de resistencias será mínimo. Después de la administración de 40 mg de la formulación de liberación modificada de doxiciclina, las concentraciones máximas excretadas de doxiciclina estarán entre 0,03 y 0,16 mg/l en todos los mecanismos excretores. Debe tenerse en cuenta la unión de la doxiciclina a las proteínas plasmáticas, el tejido epidérmico y las heces, ya que sólo la fracción libre de doxiciclina (10%) tiene actividad antibacteriana tras la administración oral de 40 mg del medicamento. El solicitante presentó también datos procedentes de seis estudios controlados con placebo y realizados en más de 400 pacientes que no mostraban signos de una mayor resistencia de la flora microbiana en el tubo digestivo (heces), la vagina, la piel, la saliva ni la placa dental después del tratamiento a largo plazo con doxiciclina en dosis de 40 mg/día durante 6 a 18 meses, lo que coincide con las investigaciones farmacocinéticas sobre la exposición en el lugar de acción. Basándose en estos hallazgos, es científicamente razonable concluir que el efecto de la doxiciclina en dosis bajas sobre la flora residente normal, incluidos *E. coli*, enterococos, estafilococos y estreptococos, es casi inexistente, por lo que el CHMP llegó a la conclusión de que el riesgo de inducir resistencias es despreciable.

El CHMP reconoce que los estudios y los datos farmacocinéticos disponibles indican que Oracea (40 mg de doxiciclina al día) tiene menos probabilidades de inducir resistencias en la microbiota normal que la doxiciclina en dosis de 100 mg al día, por lo que considera que esta cuestión no constituye una objeción importante que deba impedir la aprobación del producto. Sin embargo, sería

muy conveniente conocer mejor los efectos ecológicos de la administración a largo plazo de doxiciclina en dosis bajas, por lo que se pide al solicitante que se comprometa a remitir un protocolo para la realización de un estudio clínico bien diseñado y posterior a la comercialización que investigue la aparición de resistencias en grupos significativos de bacterias de las vías digestivas y respiratorias altas para su validación, y a llevar a cabo dicho estudio en los 3 meses siguientes a la aprobación. Los datos obtenidos de este estudio deberán remitirse a las autoridades competentes pertinentes de cada Estado miembro para su evaluación. Se pidió también al solicitante que reflejara la información sobre este particular en las secciones 4.4 y 5.1 del RCP.

Por último, el CHMP reconoció también la dificultad de clasificar la rosácea en sus diferentes subgrupos, pues los síntomas suelen solaparse entre los distintos subtipos, y admitió que Oracea está destinado al tratamiento de las pápulas y pústulas, más que al tratamiento de la rosácea en su conjunto o de algún subtipo concreto. El CHMP también se mostró satisfecho con la explicación acerca de los criterios de exclusión relativos al número de nódulos, ya que en la indicación propuesta no se afirma que haya efecto en dichos nódulos. En cuanto al eritema, el CHMP consideró que, a pesar de que no hay pruebas que demuestren un efecto positivo sobre el eritema, tampoco existen indicios de que haya riesgo de que éste empeore durante el tratamiento con Oracea. Además, el CHMP dictaminó que, aunque no se ha demostrado la eficacia de la doxiciclina en dosis de 40 mg al día en pacientes con rosácea ocular, los datos de la bibliografía, junto con los resultados de los dos estudios controlados con placebo presentados, no indican ningún problema concreto de seguridad en este subgrupo. El CHMP propuso la modificación de la sección 4.4 del RCP con el fin de reducir al mínimo el riesgo de posponer el tratamiento de los pacientes con rosácea ocular. El CHMP consideró también que la encuesta aludida por el solicitante, que muestra que los dermatólogos reconocen y valoran fácilmente las lesiones papulopustulosas, aportando una medida tanto cuantitativa como cualitativa de las mismas, era relevante, por lo que la indicación propuesta actualmente se consideró aplicable y práctica en la clínica.

En conclusión, el CHMP considera que la eficacia de Oracea para reducir las lesiones papulopustulosas de los pacientes adultos con rosácea facial está suficientemente demostrada. La dilatada experiencia clínica con la administración de doxiciclina a largo plazo y en dosis mayores (100-200 mg diarios) y el hecho de que todos los estudios en fase 3 indican que Oracea se tolera bien y presenta un perfil de seguridad equivalente al del placebo, se consideraron una garantía. Sin embargo, los estudios presentados referentes a la ausencia de riesgo de selección de resistencias antibióticas en la microbiota normal no se consideraron totalmente convincentes dadas las limitaciones de los métodos empleados. En consecuencia, el CHMP exigió que el solicitante se comprometiera a realizar un estudio apropiado después de la comercialización con el fin de aclarar el riesgo de aparición de resistencias en la microflora intestinal y respiratoria alta que se asocia al uso prolongado de Oracea. El ámbito, el diseño y los criterios de valoración de dicho estudio deberán coincidir con los de otros ensayos parecidos publicados en la bibliografía, y el protocolo del estudio deberá presentarse para su validación a la autoridad nacional competente del Estado miembro de referencia en los tres meses siguientes a la aprobación. El solicitante habrá de concluir este estudio y presentar un informe sobre el mismo en un período de tiempo razonable (p. ej., 2 años) desde la fecha de la aprobación. Se pidió también al solicitante que revisara las secciones 4.4 y 5.1 del RCP de Oracea debido a la falta de experiencia con pacientes afectados de rosácea ocular, de acuerdo con la ficha técnica revisada y aceptada.

En la valoración de relación entre beneficio y riesgo de Oracea, se tuvo en cuenta que apenas se dispone de opciones terapéuticas para la rosácea y que se espera que Oracea represente una alternativa para las directrices internacionales que recomiendan el uso extraoficial de la doxiciclina (u otros derivados de la tetraciclina) para tratar la rosácea, con el consiguiente descenso del riesgo de acontecimientos adversos. Así, el CHMP considera que el beneficio de la comercialización de un fármaco sistémico como Oracea en la presente indicación es mayor que el riesgo de posibles efectos nocivos relacionados con la aparición de resistencias, por lo que considera positiva la relación entre beneficio y riesgo.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el CHMP considera que la eficacia de Oracea para reducir las lesiones papulopustulosas de los pacientes adultos con rosácea facial está suficientemente demostrada.
- que el CHMP considera que Oracea se tolera bien y está satisfecho con su perfil de seguridad, dado el compromiso de realizar un estudio posterior a la comercialización como se recoge en el Anexo IV y una revisión del resumen de las características del producto como se recoge en el Anexo III,
- que el CHMP considera que el beneficio de la comercialización de un fármaco sistémico como Oracea en la presente indicación es mayor que el riesgo de posibles efectos nocivos relacionados con la aparición de resistencias, por lo que considera positiva la relación entre beneficio y riesgo.

el CPMP ha recomendado que se concedan las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Oracea. Las condiciones de la autorización de comercialización se recogen en el Anexo IV.

ANEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

A. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oracea 40 mg cápsulas duras de liberación modificada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 40 mg de doxiciclina (como monohidrato).

Excipiente: Cada cápsula dura contiene entre 102 y 150 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada.

Cápsula de color beis, tamaño n° 2, con la inscripción “CGPI 40”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Oracea está indicado para reducir las lesiones papulopustulosas en pacientes adultos con rosácea facial.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

La dosis diaria es de 40 mg (1 cápsula). La cápsula debe tomarse por la mañana, con una cantidad suficiente de agua para reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágica (ver la sección 4.4).

Los pacientes deben ser evaluados al cabo de 6 semanas y, si no se observan ningún efecto, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento. En los ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados durante 16 semanas. Tras la interrupción del tratamiento, las lesiones tendían a reaparecer después de 4 semanas de seguimiento. Por lo tanto, se recomienda la evaluación de los pacientes 4 semanas después de la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos (ver la sección 4.4).

Niños y adolescentes

Doxiciclina está contraindicada en niños menores de 12 años (ver la sección 4.3).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclina o a alguno de los excipientes.

Bebés y niños hasta los 12 años.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver la sección 4.6).

No se debe prescribir doxiciclina a los pacientes que se sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometido a operaciones de derivación o exclusión del duodeno.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Oracea contiene doxiciclina en una formulación diseñada para inducir niveles plasmáticos inferiores al umbral antimicrobiano. Oracea no debe utilizarse para tratar infecciones provocadas por organismos sensibles (o presuntamente sensibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de las tetraciclinas pueden provocar irritación y ulceración esofágica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, hay que tomar líquidos adecuados (agua) con este medicamento (ver la sección 4.2). Los pacientes deben ingerir Oracea de pie o sentados en posición erguida.

Aunque durante los ensayos clínicos de Oracea no se observó proliferación de microorganismos oportunistas, tales como levaduras, el tratamiento con tetraciclinas a dosis más elevadas puede ocasionar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluidos los hongos. Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis más elevadas puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con un historial de predisposición a la proliferación de candidosis. Si se sospecha una sobreinfección, deben adoptarse medidas adecuadas, incluyendo la decisión de interrumpir la administración de Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado con la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como enterococos y enterobacterias. Aunque no se ha observado durante los ensayos clínicos llevados a cabo con doxiciclina a dosis baja (40 mg/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

Los niveles sanguíneos de doxiciclina en pacientes tratados con Oracea son inferiores a los que presentan los paciente tratados con formulaciones antimicrobianas convencionales de doxiciclina. No obstante, como no existen datos que respalden la seguridad en la insuficiencia hepática a esta dosis baja, Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o a aquellos pacientes que usan medicamentos potencialmente hepatotóxicos. La acción antianabolizante de las tetraciclinas puede provocar un aumento del Nitrógeno ureico en sangre (BUN). Los estudios realizados hasta la fecha indican que éste no se produce con el uso de doxiciclina en pacientes con insuficiencia renal.

Hay que tener precaución en el tratamiento de pacientes con miastenia grave, ya que pueden correr el riesgo de empeoramiento de la enfermedad.

Hay que recomendar a todos los pacientes que reciben doxiciclina, incluyendo Oracea, que eviten una exposición excesiva al sol, o a la luz ultravioleta artificial, mientras reciben doxiciclina, y que interrumpan el tratamiento si se produce fototoxicidad (p.ej., erupción cutánea, etc.). Hay que considerar el uso de un protector solar o filtro solar. Debe interrumpirse el tratamiento ante el primer signo de fotosensibilidad.

Frecuentemente, con el uso de medicamentos antimicrobianos en general, existe el riesgo de presentar colitis pseudomembranosa con el tratamiento con doxiciclina. En caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Oracea, hay que considerar la posibilidad de que se trate de colitis pseudomembranosa, e iniciar un tratamiento adecuado. Éste puede incluir la interrupción de la administración de doxiciclina y la iniciación de un tratamiento antibiótico específico. En esta situación, no se deben emplear agentes inhibidores del peristaltismo.

No se debe utilizar Oracea en pacientes con manifestaciones oculares de rosácea (tales como rosácea ocular o blefaritis/orzuelo interno) ya que en esta población los datos acerca de la eficacia y de la seguridad son limitados. Si estas manifestaciones aparecen durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Oracea y el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo.

El uso de tetraciclinas en humanos durante el desarrollo dentario puede provocar una decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-pardo). Esta reacción es más frecuente durante el uso del medicamento a largo plazo, pero también se ha observado después de ciclos repetidos de corta duración. También se han notificado casos de hipoplasia del esmalte. Como otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido osteogénico. En bebés prematuros a los que se administró tetraciclina oral a dosis de 25 mg/kg cada 6 horas, se ha observado una reducción del crecimiento del peroné. Esta reacción demostró ser reversible cuando se interrumpió la administración del medicamento.

En caso de una reacción de hipersensibilidad aguda grave (esto es, anafilaxia), debe interrumpirse el tratamiento con Oracea, y se deben adoptar las medidas de urgencia habituales (esto es, administración de antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, respiración artificial).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes recomendaciones, relativas a las posibles interacciones entre doxiciclina y otros medicamentos, se basan en la experiencia obtenida con la utilización de dosis más altas que la contenida en Oracea ya que son las habitualmente utilizadas en las formulaciones antimicrobianas de doxiciclina. No obstante, en este momento no existen datos suficientes para garantizar que las interacciones descritas con dosis más elevadas de doxiciclina no se vayan a producir con Oracea.

Interacciones que afectan a la doxiciclina:

La absorción de doxiciclina en el tracto gastrointestinal puede inhibirse por iones bivalentes o trivalentes como aluminio, zinc, calcio (que se encuentra, por ejemplo, en la leche, productos lácteos y zumos de frutas que contienen calcio), por el magnesio (que se encuentra, por ejemplo, en los antiácidos) o por preparados de hierro, carbón activo, colestiramina, quelatos de bismuto y sucralfato. Por lo tanto, dichos medicamentos o alimentos deben tomarse 2 ó 3 horas después de la ingestión de doxiciclina.

Los medicamentos que incrementan el pH gástrico pueden reducir la absorción de doxiciclina, y deben tomarse al menos 2 horas después de la doxiciclina.

El quinapril puede reducir la absorción de doxiciclina debido a su elevado contenido de magnesio.

La rifampicina, los barbitúricos, la carbamazepina, la difenilhidantoína, la primidona, la fenitoína y el abuso crónico del alcohol pueden acelerar la descomposición de la doxiciclina, por inducción enzimática en el hígado, reduciendo así su semivida. Pueden producirse por ello concentraciones subterapéuticas de doxiciclina.

Se ha notificado que el uso concomitante de ciclosporina reduce la semivida de la doxiciclina.

Interacciones que afectan a otros medicamentos:

Uso concomitante no recomendado:

Cuando se administra doxiciclina poco antes, durante o después de ciclos de isotretinoína, existe la posibilidad de que se produzca potenciación entre los medicamentos dando lugar a un aumento reversible de la presión en la cavidad intracraneal (seudotumor cerebral). Por tanto, debe evitarse su administración concomitante.

Los medicamentos bacteriostáticos, incluyendo la doxiciclina, pueden interferir con la acción bactericida de la penicilina y de los antibióticos betalactámicos. Por consiguiente, se recomienda no utilizar doxiciclina y antibióticos betalactámicos en combinación.

Otras interacciones:

Se ha notificado que el uso combinado de tetraciclinas y metoxiflurano ha ocasionado una toxicidad renal mortal.

La doxiciclina ha demostrado potenciar el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos orales de sulfonilurea. Si se administra en combinación con estos medicamentos, hay que controlar los niveles de glucosa sanguínea y, si es necesario, reducir las dosis de sulfonilureas.

La doxiciclina ha demostrado deprimir la actividad protrombínica plasmática, potenciando así el efecto de los anticoagulantes de tipo dicumarólico. Si se administra en combinación con estos medicamentos, hay que controlar los parámetros de coagulación, incluyendo el Cociente Internacional normalizado (CIN), si es necesario, reducir las dosis de medicamentos anticoagulantes. Hay que tener presente la posibilidad de un aumento del riesgo de episodios hemorrágicos.

Las tetraciclinas, utilizadas de forma concurrente con anticonceptivos orales, han provocado, en pocos casos, metrorragia intermenstrual o embarazo.

4.6 Embarazo y lactancia

Los estudios en animales no han demostrado efecto teratogénico alguno. En humanos, el uso de tetraciclinas durante un número limitado de embarazos no ha revelado ninguna malformación específica hasta la fecha.

La administración de tetraciclinas durante el segundo y tercer trimestre ocasiona una decoloración permanente de los dientes de leche de los hijos. En consecuencia, la doxiciclina está contraindicada durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver la sección 4.3).

En la leche de las mujeres en periodo de lactancia se detectan niveles bajos de tetraciclinas. Las madres en periodo de lactancia solo pueden utilizar doxiciclina durante ciclos breves. El uso de doxiciclina a largo plazo puede ocasionar una absorción significativa por parte del lactante, y por tanto no se recomienda, debido al riesgo teórico de decoloración dental y reducción del crecimiento óseo del lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Doxiciclina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

En los ensayos pivotaes controlados con placebo de Oracea en la rosácea, se trató a 269 pacientes con Oracea 40 mg una vez al día, y a 268 pacientes con placebo durante 16 semanas. En general, se produjeron reacciones gastrointestinales adversas en una proporción mayor de pacientes tratados con Oracea (13,4%) que con placebo (8,6%). Las reacciones adversas registradas con más frecuencia en los pacientes tratados con Oracea, esto es, las que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 3\%$ y con una frecuencia de al menos un 1% más elevada que con placebo, fueron nasofaringitis, diarrea e hipertensión.

La tabla siguiente enumera las reacciones adversas que se notificaron con Oracea en los ensayos clínicos pivotaes, esto es, las reacciones adversas para las cuales la frecuencia fue mayor con Oracea que con placebo (en $\geq 1\%$). Las reacciones adversas notificadas con antibióticos de la familia de las tetraciclinas se enumeran después de la tabla. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
 Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
 Raras: $\geq 1/10.100$ a $< 1/1.000$
 Muy raras: $< 1/10.000$

Reacciones adversas^a con Oracea en ensayos pivotaes controlados con placebo en la rosácea:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuentes: Frecuencia $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Sinusitis Micosis
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea sinusal
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal superior Sequedad de la boca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor
Exploraciones complementarias	Aumento de la ASAT Aumento de la tensión arterial Aumento de la LDH sanguínea Aumento de la glucosa sanguínea

^a Definidas como reacciones adversas para los cuales la frecuencia con Oracea era más elevada que con placebo (al menos en un 1%).

Se han observado las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibían tetraciclinas:

Infecciones e infestaciones:

Muy raras: Candidosis anogenital.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros: Trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia.

Muy raros: Anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.
También se ha notificado: Púrpura anafilactoide.

Trastornos endocrinos:

Muy raros: Se ha notificado una decoloración microscópica parda-negra del tejido tiroideo con el uso de tetraciclinas a largo plazo. La función tiroidea es normal.

Trastornos del sistema nervioso:

Raros: Hipertensión intracraneal benigna.
Muy raros: Abombamiento de la fontanela en los bebés.
Debe interrumpirse el tratamiento si aparece evidencia de una elevación de la presión intracraneal.
Estos trastornos desaparecieron rápidamente cuando se interrumpió la administración del fármaco.

Trastornos cardiacos:

Raros: Pericarditis.

Trastornos gastrointestinales:

Raros: Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia.
Muy raros: Glositis, disfagia, enterocolitis. Se ha notificado esofagitis y ulceración esofágica con más frecuencia en pacientes a los cuales se ha administrado la sal de hiclato en forma de cápsula. La mayoría de estos pacientes tomaron la medicación inmediatamente antes de acostarse.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Hepatotoxicidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: Exantemas maculopapulares y eritematosos, fotosensibilidad cutánea, urticaria.
Muy raros: Dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raros: Exacerbación del lupus eritematoso generalizado.

Trastornos renales y urinarios:

Raros: Aumento de la urea sanguínea.

Existen menos probabilidades de que se produzcan reacciones adversas características de la clase de medicamentos de las tetraciclinas durante la medicación con Oracea, gracias a la dosis reducida y a los niveles plasmáticos relativamente bajos que induce. No obstante, el médico debe ser consciente siempre de la posibilidad de incidencia de acontecimientos adversos, y debe controlar a los pacientes en consecuencia.

4.9 Sobredosis

Síntomas:

Hasta la fecha, no se ha descrito toxicidad aguda significativa, en el caso de una única ingesta oral de varias dosis terapéuticas de doxiciclina. Sin embargo, en caso de sobredosis existe el riesgo de lesiones parenquimatosas hepáticas y renales, y de pancreatitis.

Tratamiento:

La dosis habitual de Oracea es inferior a la mitad de las dosis habituales de doxiciclina utilizadas para el tratamiento antimicrobiano. Por consiguiente, los médicos deben saber que es probable que, en muchos casos, la sobredosis da lugar a concentraciones sanguíneas de doxiciclina comprendidas dentro del intervalo terapéutico para el tratamiento antimicrobiano, para las que existe gran cantidad

de datos que respaldan la seguridad del medicamento. En estos casos se recomienda la observación. En casos de sobredosis significativa, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con doxiciclina y deben adoptarse las medidas sintomáticas que sean necesarias.

La absorción intestinal de la doxiciclina no absorbida debe reducirse al mínimo administrando antiácidos que contengan sales de magnesio o de calcio, para formar complejos quelados no absorbibles con la doxiciclina. Se debe considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico.

La diálisis no altera la semivida de la doxiciclina sérica y, por tanto, no sería beneficiosa para el tratamiento de los casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, tetraciclinas. Código ATC: J01AA02.

Mecanismo de acción: La fisiopatología de las lesiones inflamatorias de la rosácea es, en parte, una manifestación de un proceso mediado por neutrófilos. La doxiciclina ha demostrado inhibir la actividad de los neutrófilos y diversas reacciones proinflamatorias, incluyendo las asociadas con la fosfolipasa A₂, el óxido nítrico endógeno y la interleucina-6. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

La concentración plasmática de doxiciclina tras la administración de Oracea está bastante por debajo del nivel necesario para inhibir los microorganismos comúnmente asociados con las enfermedades bacterianas.

Los estudios microbiológicos *in vivo*, utilizando exposiciones similares al principio activo durante 6 a 18 meses, no pudieron demostrar efecto alguno sobre la flora bacteriana dominante muestreada en la cavidad oral, en la piel, en el tubo digestivo y en la vagina. No obstante, no se puede excluir que el uso a largo plazo de Oracea no pueda provocar la aparición de bacterias intestinales resistentes tales como Enterobacteriáceas y enterococos, así como el enriquecimiento de los genes de resistencia.

Oracea se ha estudiado en dos ensayos pivotaes aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 16 semanas de duración, en 537 pacientes con rosácea (10 a 40 pápulas y pústulas, y dos nódulos o menos). En ambos ensayos, la reducción media del recuento total de lesiones inflamatorias fue significativamente mayor en el grupo de Oracea que en el grupo del placebo:

Cambio medio desde la situación basal hasta la semana 16 en el recuento total de lesiones inflamatorias:

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Oracea 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	Oracea 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Media (DE) del cambio desde la situación basal	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Diferencia media entre grupos (Límites de confianza del 95%)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
Valor de p ^a	0,0001		< 0,0001	

^a Valor de p para la diferencia de tratamiento en el cambio desde la situación basal (ANOVA).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La doxiciclina se absorbe casi por completo tras la administración oral. Después de la administración oral de Oracea, la media de las concentraciones plasmáticas máximas fue de 510 ng/mL tras una dosis única y de 600 ng/mL en el estado estacionario (día 7). Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan por lo general a las 2 ó 3 horas después de la administración. La coadministración con una comida con alto contenido en grasa y en proteínas, que incluya productos lácteos, reduce la biodisponibilidad (AUC) de la doxiciclina de Oracea en un 20% aproximadamente, y reduce el nivel plasmático máximo en un 43%.

Distribución, metabolismo y eliminación:

La doxiciclina se une en más de un 90% a las proteínas plasmáticas, y tiene un volumen de distribución aparente de 50 L. No se han identificado las principales vías metabólicas de la doxiciclina, pero los inductores enzimáticos reducen la semivida de la doxiciclina.

La doxiciclina se excreta en la orina y en las heces en forma de principio activo sin modificar. al cabo de 92 horas, entre el 40% y el 60% de una dosis administrada puede detectarse en la orina, y aproximadamente el 30% en las heces. La semivida de eliminación terminal de la doxiciclina, tras la administración de Oracea, fue de aproximadamente 21 h después de una sola dosis, y de aproximadamente 23 h en estado estacionario.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

La semivida de la doxiciclina no se ve alterada de forma significativa en pacientes con insuficiencia renal grave. La eliminación de doxiciclina durante la hemodiálisis no es muy significativa.

No se dispone de información acerca de la farmacocinética de la doxiciclina en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios a dosis repetidas en animales incluyen la hiperpigmentación del tiroides y la degeneración tubular en el riñón. Estos efectos se observaron a niveles de exposición de 1,5 a 2 veces los observados en seres humanos tratados con Oracea a la dosis propuesta. La relevancia clínica de estos hallazgos sigue siendo desconocida.

La doxiciclina no mostró actividad mutagénica ni tampoco pruebas convincentes de actividad clastogénica. En un estudio de carcinogénesis en ratas se observó un aumento del número de tumores benignos de la glándula mamaria (fibroadenoma), del útero (pólipos) y del tiroides (adenoma de células C) en las hembras.

En ratas, dosis de 50 mg/kg/día de doxiciclina provocaron una reducción de la velocidad del espermatozoides en línea recta, pero no afectaron a la fertilidad masculina ni femenina, ni a la morfología del espermatozoides. A esta dosis, la exposición sistémica experimentada por las ratas fue aproximadamente 4 veces mayor a la observada con la dosis recomendada de Oracea en el hombre. A dosis superiores a 50 mg/kg/día, la fertilidad y el comportamiento reproductor se vieron afectados adversamente en ratas. Un estudio de toxicidad perinatal y posnatal en ratas no reveló ningún efecto significativo a dosis terapéuticamente relevantes. Se sabe que la doxiciclina atraviesa la placenta, y los datos publicados indican que las tetraciclinas pueden tener efectos tóxicos sobre el feto en desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Óxido de hierro negro

Óxido de hierro rojo

Óxido de hierro amarillo

Dióxido de titanio

Tintas de impresión

Laca

Propilénglicol

Óxido de hierro negro

Laca de indigotina

Laca roja Allura

Laca azul brillante FCF

Laca D & C amarilla n° 10

Negro Opacode S-1-8115

Negro Opacode S-1-8114

Contenido de la cápsula

Hipromelosa

Copolímero de ácido metacrílico-acrilato etílico (1:1)

Citrato de trietilo

Talco

Beis Opadry YS-1-17274-A (hipromelosa 3cP/6cP, dióxido de titanio, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, polisorbato 80)

Esferas de azúcar (almidón de maíz, sacarosa)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC/Aclar

Tamaño del envase: 56 cápsulas en 4 tiras de 14 cada una.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Véase el Anexo I: a completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{teléfono}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[A completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[A completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[A completar a nivel nacional]

B. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oracea 40 mg cápsulas duras de liberación modificada.
Doxiciclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)*

Cada cápsula contiene 40 mg de doxiciclina (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene también sacarosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 cápsulas duras de liberación modificada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Ingerir entera, no aplastar ni masticar. Tomar con agua.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Véase el Anexo I: a completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{teléfono}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[A completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote n°:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[A completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[A completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[A completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER DE ALUMINIO/PVC/ACLAR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oracea 40 mg cápsulas duras de liberación modificada.
Doxiciclina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Véase el Anexo I: a completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote nº

5. OTROS

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

C. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada.
Doxiciclina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Oracea y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Oracea
3. Cómo tomar Oracea
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Oracea
6. Información adicional

1. QUÉ ES ORACEA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Oracea es un medicamento que se usa en adultos, para reducir los granos o bultos rojos de la cara provocados por una enfermedad llamada rosácea.

2. ANTES DE TOMAR ORACEA

No tome Oracea

- si es alérgico (hipersensible) a cualquier medicamento de la familia de las tetraciclinas, incluyendo la doxiciclina o la minociclina, o a cualquiera de los demás componentes de Oracea (ver la sección 6),
- si está embarazada no debe utilizar Oracea a partir del 4º mes de embarazo, porque puede perjudicar al feto. Si sospecha o descubre que está embarazada mientras toma Oracea, consulte con su médico de inmediato,
- si tiene una enfermedad que provoca la ausencia de ácido en el estómago (aclorhidria) o si le han operado de la parte superior del intestino (llamada duodeno).

Los bebés y los niños de menos de 12 años no deben tomar Oracea, porque puede provocar una decoloración permanente de los dientes, o problemas con el desarrollo dental.

Tenga especial cuidado con Oracea

Informe a su médico

- **si tiene una enfermedad del hígado,**
- **si tiene un historial de predisposición a la aparición de candidosis o tiene actualmente una infección oral o vaginal de levaduras u hongos,**
- **si padece la enfermedad muscular llamada miastenia grave,**
- **si padece colitis,**
- **si padece irritación o ulceración del esófago,**
- **si tiene el tipo de rosácea que afecta a los ojos,**
- **si expone la piel al sol o a la luz solar artificial, porque en algunas personas que toman doxiciclina se puede producir un eritema solar más grave. Debe considerar el uso de un protector solar o filtro solar para reducir el riesgo de quemaduras y debe interrumpir el uso de Oracea si presenta quemaduras por el sol.**

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Oracea y otros medicamentos pueden no funcionar debidamente cuando se toman juntos. Informe a su médico de los medicamentos que está usando o piensa usar mientras toma Oracea.

- Oracea no debe utilizarse al mismo tiempo que el medicamento isotretinoína, debido al riesgo de un aumento de la presión en el cerebro. La isotretinoína se receta a pacientes con un caso grave de acné.
- No tome antiácidos, multivitaminas ni otros productos que contengan calcio (tales como leche y productos lácteos, y zumos de frutas con calcio), aluminio, magnesio (incluyendo los comprimidos de quinapril, que se toman para tratar la tensión arterial elevada), hierro o bismuto, ni colestiramina, carbón activo o sucralfato, hasta 2 ó 3 horas después de tomar Oracea. Estos medicamentos pueden reducir la efectividad de Oracea si se toman al mismo tiempo.
- Otros tratamientos utilizados para la úlcera o el ardor de estómago pueden reducir también la efectividad de Oracea, y no deben tomarse hasta 2 horas después de Oracea.
- Si está tomando anticoagulantes, quizá su médico tenga que realizar cambios de la dosis de su anticoagulante.
- Si está tomando determinados tratamientos utilizados para la diabetes, quizá su médico tenga que comprobar si hay que cambiar la dosis del tratamiento antidiabético.
- Existe la posibilidad de que Oracea reduzca la efectividad de los anticonceptivos orales, quedándose embarazada.
- Oracea puede reducir la efectividad de ciertos antibióticos, incluidas las penicilinas.
- La utilización de barbitúricos (pastillas para dormir o analgésicos de corto plazo), rifampicina (tuberculosis), carbamazepina (epilepsia), difenilhidantoína y fenitoína (crisis cerebrales), primidona (anticonvulsivante) o ciclosporina (trasplante de órganos) puede reducir el tiempo que Oracea mantiene la actividad en su organismo.
- El uso de Oracea junto con el anestésico general metoxifluorano puede provocar graves daños a los riñones.

Toma de Oracea con los alimentos y bebidas

Hay que tomar Oracea siempre con una cantidad adecuada de agua para arrastrar la cápsula, de esta manera se reduce el riesgo de irritación o de úlcera en la garganta o esófago.

No se debe tomar leche ni productos lácteos al mismo tiempo que Oracea, ya que estos productos contienen calcio, lo que puede reducir la efectividad de Oracea. No beber o comer productos lácteos hasta 2 o 3 horas después de la dosis diaria de Oracea.

Embarazo y lactancia

No se debe utilizar Oracea durante el embarazo, ya que puede provocar una decoloración permanente de los dientes del feto.

Las madres durante el periodo de lactancia no deben utilizar Oracea durante períodos largos, ya que puede provocar decoloración de los dientes y reducción del crecimiento óseo del lactante.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Doxiciclina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante..

Información importante sobre algunos de los componentes de Oracea

Oracea contiene azúcar (sacarosa). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ORACEA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Oracea indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Debe tomar una cápsula de Oracea cada día por la mañana. Ingiera la cápsula entera y no la mastique. Debe tomar Oracea con un vaso lleno de agua, mientras está sentado o de pie, para evitar cualquier irritación de la garganta.

Si toma más Oracea del que debiera

Si toma una sobredosis de Oracea, existe el riesgo de lesiones del hígado, los riñones o el páncreas.

Si toma más cápsulas de Oracea de las que debiera, consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar Oracea

No tome una dosis doble para compensar una cápsula olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Oracea

Debe continuar tomando Oracea hasta que su médico le indique que deje de hacerlo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Oracea puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes

Los siguientes efectos adversos pueden producirse frecuentemente (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) durante el tratamiento con Oracea:

- Inflamación de la nariz y garganta
- Inflamación de los senos
- Infecciones por hongos (micosis)
- Ansiedad
- Cefalea sinusal
- Tensión arterial elevada o aumentada
- Diarrea
- Dolor en la parte superior del abdomen
- Sequedad de la boca
- Dolor de espalda
- Dolor
- Cambios en algunos parámetros analíticos sanguíneos (niveles de glucosa en sangre o pruebas de la función hepática).

Efectos adversos raros

Los siguientes efectos adversos pueden producirse raramente (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes) durante el tratamiento con medicamentos de la clase a la que pertenece Oracea (las tetraciclinas):

- Reacción alérgica (hipersensibilidad) en todo el cuerpo*
- Cambios del número o tipo de ciertas células sanguíneas
- Aumento de la presión en el cerebro
- Inflamación de la membrana que rodea el corazón
- Náuseas, vómitos, anorexia
- Trastornos hepáticos
- Erupciones cutáneas o urticaria
- Reacción anormal de la piel provocada por el sol
- Aumento del nivel de urea en la sangre

Efectos adversos muy raros

Los siguientes efectos adversos pueden producirse muy raramente (afectan en menos de 1 de cada 10.000 pacientes) durante el tratamiento con medicamentos de la clase a la que pertenece Oracea (las tetraciclinas):

- Reacción alérgica que provoca la hinchazón de los ojos, labios o lengua*
- Infección por levaduras en torno al ano o a los genitales
- Daños a los glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- Inflamación de la lengua
- Dificultad para tragar
- Inflamación del intestino
- Inflamación o ulceración del esófago
- Inflamación de la piel que provoca descamación
- Empeoramiento de la enfermedad del sistema inmunitario llamada lupus eritematoso disseminado (LED).

* Informe a su médico de inmediato o vaya a urgencias si sufre efectos adversos como hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, dificultad para respirar, urticaria o prurito en la piel y ojos, o latidos rápidos del corazón (palpitaciones) y sensación de desmayo. Estos efectos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ORACEA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Oracea después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Oracea

El principio activo es la doxiciclina. Cada cápsula contiene 40 mg de doxiciclina (como monohidrato).

Los demás componentes son:

hipromelosa, copolímero de ácido metacrílico-acrilato etílico (1:1), citrato de trietilo, talco, beis Opadry YS-1-17274-A (hipromelosa 3cP/6cP, dióxido de titanio, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, polisorbato 80), esferas de azúcar (almidón de maíz, sacarosa).

Cápsulas: gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.

Tinta de impresión: laca, propilén glicol, óxido de hierro negro, laca de indigotina, laca roja Allura, laca azul brillante FCF, laca D & C amarilla nº 10, negro Opacode S-1-8115, negro Opacode S-1-8114.

Aspecto del producto y contenido del envase

Oracea es una cápsula dura de liberación modificada.

Las cápsulas son de color beis con la inscripción “CGPI 40”.

Cada envase contiene 56 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Véase el Anexo I: a completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{teléfono}>

<{fax}>

<{e-mail}>

El fabricante responsable de la liberación de los lotes es:

Cardinal Health UK 417 Ltd, Great Oakley, Corby, Northamptonshire NN18 8HS, Reino Unido.

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del EEE bajo los siguientes nombres:

SE: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

UK: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

DE: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

IE: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

AT: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

FI: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

LU: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

NL: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

IT: Oracea, 40 mg, cápsulas duras de liberación modificada

Este prospecto ha sido aprobado en

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

El solicitante deberá realizar un estudio microbiológico después de la comercialización con el fin de conocer mejor el riesgo de aparición de resistencias en la microflora intestinal y respiratoria alta que se asocia al uso prolongado de Oracea, y comprometerse a presentar un protocolo del estudio en los 3 meses siguientes a la aprobación. El ámbito, el diseño y los criterios de valoración deberán coincidir con los de otros ensayos parecidos publicados en la bibliografía. El solicitante deberá también comprometerse a terminar este estudio y presentar un informe sobre el mismo en un período de tiempo razonable (p. ej., 2 años) a partir de la fecha de la aprobación.