

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I) NEGLI
STATI MEMBRI**

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA	40 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale
Finlandia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA	40 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
Germania		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA	40 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
Irlanda		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA ¹	40 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale
Italia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA	40 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
Lussemburgo		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA	40 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
Paesi Bassi		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA ²	40 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
Svezia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA	40 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale

¹ L'approvazione del nome si aspetta

² L'approvazione del nome si aspetta

Regno Unito		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munich, Germania	ORACEA	40 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
-------------	--	---	--------	-------	--------------------------------------	-----------

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI ORACEA

La rosacea è un noto disturbo cutaneo cronico, spesso caratterizzato da recidive ed esacerbazioni, che colpisce principalmente il viso e provoca, oltre che disagio fisico, significativi problemi psicologici. Il trattamento della rosacea ha come obiettivo principale la riduzione delle lesioni papulo-pustolose, mentre l'eritema e le componenti della teleangiectasia sono difficili da alleviare. Allo stato attuale, gli unici trattamenti ampiamente autorizzati nell'Unione europea sono le terapie topiche a base di metronidazolo o acido azelaico, che richiedono una doppia somministrazione giornaliera e possono dar luogo a eventi avversi locali, come irritazione cutanea o il peggioramento della rosacea. Da oltre 25 anni la doxiciclina, in genere in dosi giornaliere da 100-200 mg, è ampiamente utilizzata nella prassi clinica per il trattamento di diverse malattie infettive, con un profilo relativo alla sicurezza ben documentato. In base ad alcune linee guida internazionali, la doxiciclina è di solito raccomandata anche per il trattamento della rosacea, ma è approvata solo in pochi paesi dell'Unione europea. Di conseguenza, l'impiego "off-label" di doxiciclina per il trattamento a lungo termine (da diversi mesi ad alcuni anni) dell'*acne vulgaris* è ampiamente prescritto nella prassi clinica, con dosaggi solitamente più elevati (100 mg/die) rispetto al dosaggio proposto per Oracea (40 mg/die). Ciò probabilmente comporta un rischio maggiore di reazioni avverse quali lo sviluppo di resistenza nella microflora commensale. Pertanto, la presente domanda di autorizzazione per Oracea (doxiciclina in compresse da 40 mg) non riguarda una nuova sostanza chimica, ma è piuttosto orientata a sviluppare una formulazione valida per un'unica somministrazione orale giornaliera, che possa fornire concentrazioni plasmatiche di doxiciclina stabili a livello antinfiammatorio ma non a livello antibatterico.

La procedura è stata deferita al CHMP, che ha posto una serie di interrogativi tramite un elenco di domande e un successivo elenco di questioni irrisolte, a cui il richiedente ha fornito risposta.

Il CHMP ha ritenuto che la sicurezza di doxiciclina (100-200 mg/die) sia stata dimostrata dall'impiego clinico nel corso di molti decenni, fornendo di fatto garanzie sulla tollerabilità alla dose inferiore di Oracea. Gli studi clinici non hanno evidenziato gravi effetti avversi correlati al trattamento e la tollerabilità non sembra dipendere dal genere, dall'età o dalla gravità della patologia. A differenza di dosi antimicrobiche più elevate di doxiciclina, che possono portare allo sviluppo di resistenza e a un'eccessiva crescita opportunistica, l'esperienza che deriva dagli studi clinici a lungo termine con doxiciclina 40 mg/die conferma la buona tollerabilità del farmaco a tale livello di dosaggio nel corso di un trattamento prolungato. Dall'esperienza post-commercializzazione non sono emersi timori relativi alla sicurezza. In generale, si stima che, dall'epoca dell'autorizzazione fino al novembre 2007, siano state raccolte più di 400 000 prescrizioni di Oracea nelle farmacie statunitensi e l'esperienza post-commercializzazione non ha fatto registrare nuovi eventi allarmanti in relazione alla sicurezza.

Per quanto concerne l'efficacia, il richiedente ha dimostrato l'efficacia clinica del farmaco usato in monoterapia nel ridurre la conta totale delle lesioni papulo-pustolose attraverso due studi di fase III in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo, a cui hanno partecipato oltre 530 pazienti. Da entrambi gli studi è emersa una superiorità significativa di Oracea rispetto al placebo. Poiché non sono stati effettuati studi dose-risposta formali, i dati di fase III sono stati analizzati per valutare l'esistenza di una relazione dose-efficacia. Il richiedente ha concluso che dosi mg/kg più elevate hanno portato a concentrazioni plasmatiche più elevate ma non ad un aumento dell'efficacia clinica e che la doxiciclina assunta alla dose antinfiammatoria (formulazione da 40 mg) ha conferito un picco di efficacia antinfiammatoria nel trattamento della rosacea. Inoltre, i risultati preliminari di uno studio in cui Oracea (40 mg di doxiciclina) è stato confrontato con 100 mg di doxiciclina al giorno, entrambi in associazione con metronidazolo topico, supportano l'ipotesi di non inferiorità del regime di dosaggio di Oracea. Ammesso che l'indicazione proposta rifletta l'endpoint primario negli studi pilota, come viene suggerito, il CHMP ha ritenuto che l'efficacia possa essere considerata sufficientemente dimostrata nelle popolazioni attualmente studiate negli studi di fase III presentati.

Il richiedente ha risposto alla domanda relativa all'assenza di uno studio con farmaci di riferimento, ribadendo che uno studio clinico di controllo con un farmaco di riferimento attivo come doxiciclina sistemica non era prescritto, poiché il programma di sviluppo era conforme sia ad una serie di linee guida ICH (CPMP/ICH/291/95 e CPMP/ICH/135/95), che non prevedono l'uso di un farmaco di riferimento, sia al documento orientativo E10 per la scelta di un gruppo di controllo negli studi clinici (CPMP/ICH/364/96), che considera l'utilizzo di un gruppo di controllo con placebo come il disegno più adeguato, sempre che sia fattibile dal punto di vista etico e pratico. Il richiedente era del parere che studi di confronto con altri trattamenti attivi non fossero pratici o necessari nel caso di Oracea. Manca inoltre un farmaco di riferimento ben caratterizzato, dal momento che sono pochissimi i paesi dell'Unione europea in cui l'indicazione per la terapia della rosacea è stata approvata per doxiciclina (100 mg/die); pertanto, inserire in un unico studio clinico i due farmaci non approvati (100 mg doxiciclina e Oracea) avrebbe posto difficoltà aggiuntive. Tuttavia, sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di Oracea in associazione a un trattamento attivo come metronidazolo, i quali hanno mostrato che Oracea, somministrato in aggiunta a metronidazolo, è di gran lunga superiore a metronidazolo usato in monoterapia e che non è stata riscontrata alcuna differenza per quanto concerne l'efficacia tra dosaggi elevati e bassi di doxiciclina. Il CHMP condivide le linee guida ICH, affermando che un farmaco di riferimento attivo non è necessario se si ritiene che l'uso del placebo nel gruppo di controllo sia una scelta fattibile dal punto di vista etico e pratico. Si è ritenuto che l'indicazione riferita al trattamento della rosacea, così come definita dai criteri di inclusione dello studio, soddisfi tali criteri. Di conseguenza, il CHMP era del parere che l'efficacia clinica di Oracea fosse sufficientemente dimostrata nei due studi di fase III controllati con placebo e che il richiedente avesse risposto in maniera soddisfacente a tale domanda.

Per quanto concerne il rischio relativo all'induzione della resistenza, il richiedente ha fornito dati derivanti da alcuni studi secondo cui una dose di 100 mg di doxiciclina determina una significativa comparsa di ceppi resistenti nella microflora orale e intestinale. Sei studi hanno analizzato il problema della comparsa dei ceppi resistenti con doxiciclina a dosi basse (40 mg/die), focalizzandosi sugli effetti a carico della microflora intestinale, della microflora subgingivale e salivare, nonché della flora cutanea. Uno studio in doppio cieco controllato con placebo effettuato da Walker et al., 2005, sull'effetto di 20 mg bid di doxiciclina non ha mostrato differenze statisticamente significative tra il gruppo attivo e il gruppo con placebo in termini di comparsa di batteri multifarmaco resistenti o resistenti alla doxiciclina in campioni fecali o vaginali. Per quanto concerne l'esposizione dei batteri del sito bersaglio alla doxiciclina, il richiedente ha fatto riferimento ad alcune pubblicazioni, affermando che le risultanti concentrazioni di farmaco antibatterico attivo saranno molto basse, con un rischio estremamente basso di pressione per la resistenza. A seguito della somministrazione della formulazione di rilascio modificata da 40 mg di doxiciclina, le concentrazioni massime escrete di doxiciclina saranno comprese tra 0,03 e 0,16 ml/L per tutti i sistemi di escrezione. Deve essere preso in considerazione il legame di doxiciclina alle proteine plasmatiche, al tessuto epidermico e alle feci, poiché solo la frazione libera (10%) di doxiciclina è attiva dal punto di vista antibatterico dopo la somministrazione orale di 40 mg di doxiciclina. Il richiedente ha inoltre presentato dati provenienti da sei studi controllati con placebo condotti su oltre 400 pazienti, da cui non sono emerse prove di un aumento della resistenza della flora microbiologica di tratto gastrointestinale (feci), vagina, cute, saliva o placca dentaria dopo un trattamento a lungo termine con doxiciclina 40 mg/die per 6-18 mesi, il che è in linea con gli studi farmacocinetici sull'esposizione del sito bersaglio. Sulla base di tali risultanze è ragionevole concludere che, da un punto di vista scientifico, l'effetto di doxiciclina a basso dosaggio sulla normale flora residente, tra cui *E. coli*, enterococchi, stafilococchi e streptococchi, sia quasi inesistente. È quindi possibile stabilire che il rischio di indurre lo sviluppo della resistenza è trascurabile.

Il CHMP riconosce che dagli studi e dai dati farmacocinetici disponibili è poco probabile che Oracea (40 mg/die di doxiciclina) rispetto a 100 mg/die di doxiciclina induca resistenza nel normale microbiota. Pertanto, ritiene che tale questione non possa rappresentare un'obiezione primaria sufficiente a precludere l'approvazione del prodotto. Tuttavia, sarebbe altamente auspicabile una maggiore conoscenza degli effetti ecologici della somministrazione a lungo termine di doxiciclina a dosi basse; si chiede quindi al richiedente di impegnarsi a fornire, per la convalida, un protocollo per

uno studio clinico post-commercializzazione ben progettato che indaghi la comparsa di resistenza nei gruppi batterici pertinenti nel tratto intestinale e nelle vie respiratorie superiori e, di conseguenza, di impegnarsi a effettuare uno studio entro tre mesi dall'approvazione. I dati provenienti da tale studio dovrebbero essere trasmessi alle autorità nazionali competenti per la valutazione. Al richiedente è stato chiesto altresì di inserire le informazioni relative a questo aspetto nelle sezioni 4.4 e 5.1 dell'RCP.

Infine, il CHMP ha preso atto della difficoltà di suddividere i diversi sottogruppi di rosacea, poiché spesso i sintomi si sovrappongono tra i diversi sottotipi, e ha ammesso che Oracea ha come obiettivo il trattamento delle papule e delle pustole, piuttosto che quello della rosacea nel suo complesso o il trattamento di uno specifico sottotipo. Il CHMP si è detto anche soddisfatto della spiegazione sui criteri di esclusione dei numeri di noduli, non essendo stato rivendicato alcun effetto sui noduli nell'indicazione proposta. Per quanto riguarda l'eritema, il CHMP ha ritenuto che, sebbene non vi siano prove di un effetto positivo sull'eritema, nemmeno vi sono indicazioni di un qualsiasi rischio di peggioramento dell'eritema durante il trattamento con Oracea. Inoltre, il CHMP era del parere che, benché l'efficacia di doxiciclina da 40 mg/die non sia stata dimostrata in pazienti con rosacea oculare, dai dati della letteratura combinati con i risultati derivanti da due studi controllati con placebo presentati non è emersa alcuna preoccupazione relativa alla sicurezza in tale sottogruppo. Il CHMP ha proposto di modificare la sezione 4.4 dell'RCP, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di esclusione dal trattamento dei pazienti con rosacea oculare. Il CHMP ha anche riconosciuto come pertinente lo studio a cui fa riferimento il richiedente, secondo cui le lesioni papulo-pustolose vengono prontamente riconosciute e valutate dai dermatologi, che ne forniscono una misurazione qualitativa e quantitativa. Pertanto, l'attuale indicazione proposta è stata considerata clinicamente e praticamente attuabile.

In conclusione, il CHMP ritiene che l'efficacia di Oracea nel ridurre le lesioni papulo-pustolose in pazienti adulti con rosacea facciale sia stata sufficientemente dimostrata. La vasta esperienza clinica del trattamento a lungo termine con doxiciclina a dosi elevate (100-200 mg/die) e il fatto che tutti gli studi di fase III indichino che Oracea è ben tollerata e mostra un profilo relativo alla sicurezza paragonabile a quello del placebo sono considerati fattori rassicuranti. Tuttavia, gli studi presentati riguardanti l'assenza di rischio per la selezione di resistenza antibiotica nel normale microbiota non sono stati ritenuti del tutto convincenti, a causa dei limiti dei metodi utilizzati. Di conseguenza, il CHMP ha chiesto al richiedente di impegnarsi ad effettuare un adeguato studio post-commercializzazione per delucidare ulteriormente il rischio di comparsa di resistenza nella microflora del tratto intestinale e delle vie respiratorie superiori associato all'utilizzo di Oracea nel lungo termine. La portata, il disegno e gli endpoint dello studio dovranno essere in linea con studi simili pubblicati in letteratura e il protocollo di studio dovrà essere convalidato da e presentato all'autorità nazionale competente dello Stato membro di riferimento entro tre mesi dall'approvazione. Inoltre, il richiedente dovrà portare a termine tale studio e depositare una relazione entro un periodo adeguato (ad esempio, due anni) dalla data di approvazione. Al richiedente è stato infine chiesto di revisionare l'RCP per Oracea, nelle sezioni 4.4 e 5.1, per tener conto della mancanza di esperienza nei pazienti affetti da rosacea oculare, come ravvisato nelle informazioni sul prodotto riviste e adottate.

Nel valutare il rapporto rischi/benefici per Oracea si è tenuto conto della situazione attuale, caratterizzata da opzioni di trattamento limitate per la rosacea, così come del fatto che Oracea dovrebbe fornire un'alternativa alle linee guida internazionali, che raccomandano l'impiego "off-label" di doxiciclina (o di altri derivati della tetraciclina) per il trattamento della rosacea, insieme al correlato rischio diminuito di eventi avversi. Pertanto, il CHMP ritiene che i benefici dell'immissione in commercio di un farmaco sistemico come Oracea nell'attuale indicazione siano di gran lunga superiori al rischio di potenziali effetti avversi correlati allo sviluppo di resistenza e, per tale motivo, considera il rapporto rischi/benefici positivo.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Considerato che

- il CHMP ritiene che l'efficacia di Oracea nel ridurre le lesioni papulo-pustolose in pazienti adulti con rosacea facciale sia stata sufficientemente dimostrata;

- il CHMP considera che Oracea sia ben tollerata ed è soddisfatto del profilo relativo alla sicurezza, purché associato all'impegno del richiedente di effettuare uno studio di post-commercializzazione ai sensi dell'allegato IV e alla revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto conformemente all'allegato III;

- il CHMP ritiene che i benefici dell'immissione in commercio di un farmaco sistemico come Oracea nell'indicazione attuale siano di gran lunga superiori al rischio di potenziali effetti dannosi correlati allo sviluppo di resistenza e, per tale motivo, considera il rapporto rischi/benefici positivo.

Il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Oracea, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III. Le condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio sono definite nell'allegato IV.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

A. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene doxiciclina 40 mg (come monoidrato).

Eccipiente: ogni capsula rigida contiene 102 - 150 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato

Capsula di colore beige, formato N. 2, recante l'indicazione "CGPI 40".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ORACEA è indicato per la riduzione delle lesioni papulo-pustolose nei pazienti adulti con rosacea facciale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti, compresi gli anziani:

La dose giornaliera è di 40 mg (1 capsula). La capsula va presa al mattino con un adeguato quantitativo di acqua in maniera da ridurre il rischio di irritazione e ulcera esofagea (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere valutati dopo 6 settimane e, in assenza di effetti, si deve considerare l'eventualità di sospendere il trattamento. Negli studi clinici i pazienti sono stati trattati per 16 settimane. Alla sospensione del trattamento, le lesioni tendevano a riapparire alla visita di follow-up a 4 settimane. Si raccomanda pertanto di valutare i pazienti 4 settimane dopo la sospensione del trattamento.

Compromissione renale

Non è necessaria alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

ORACEA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica o in quelli che assumono prodotti medicinali potenzialmente epatotossici (vedere paragrafo 4.4)

Bambini e adolescenti

La doxiciclina è controindicata nei bambini al di sotto dei 12 anni di età (vedere paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo ad altre tetracicline o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Neonati e bambini fino a 12 anni di età.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Non si deve prescrivere doxiciclina ai pazienti con acloridria accertata o sospetta, o che hanno subito un intervento chirurgico di bypass o esclusione del duodeno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ORACEA contiene doxiciclina in una formulazione progettata per produrre livelli plasmatici al disotto della soglia antimicrobica. ORACEA non deve essere utilizzata per il trattamento delle infezioni provocate da organismi sensibili (o sospetti di esserlo) alla doxiciclina.

Le forme di dosaggio solide delle tetracicline possono provocare irritazione e ulcera esofagea. Onde evitare tali tipi di lesione, assumere un quantitativo adeguato di fluidi (acqua) insieme al prodotto medicinale (vedere paragrafo 4.2). ORACEA va ingerito da seduti o in piedi, in posizione verticale.

Anche se non è stata notata alcuna proliferazione di microrganismi opportunisti, come lieviti, durante gli studi clinici con ORACEA, una terapia a base di tetracicline a dosi più elevate potrebbe portare alla proliferazione di microrganismi non sensibili, inclusi i miceti. Sebbene non osservato negli studi clinici con ORACEA, l'uso di tetracicline a dosi più elevate potrebbe aumentare l'incidenza di candidiasi vaginale. Utilizzare ORACEA con cautela nei pazienti con anamnesi di predisposizione alla proliferazione di candidiasi. Qualora si sospetti una superinfezione, adottare misure appropriate, compresa la considerazione di sospendere ORACEA.

Il trattamento con dosi più elevate di tetracicline è associato alla comparsa di batteri intestinali resistenti, quali enterococchi ed enterobatteri. Sebbene non osservato durante gli studi clinici con doxiciclina a basse dosi (40 mg/die), nei pazienti trattati con ORACEA non è possibile escludere il rischio di sviluppo di resistenza nella normale microflora.

I livelli ematici di doxiciclina nei pazienti trattati con ORACEA sono inferiori rispetto a quelli trattati con formulazioni antimicrobiche convenzionali di doxiciclina. Tuttavia, dal momento che non esistono dati di supporto relativamente alla sicurezza in caso di compromissione epatica a questa dose più bassa, ORACEA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica o in quelli che ricevono prodotti medicinali potenzialmente epatotossici. L'azione antianabolica delle tetracicline può provocare un aumento della BUN. Gli studi ad oggi indicano che questo fenomeno non si verifica con l'uso di doxiciclina nei pazienti con compromissione della funzione renale.

Osservare particolare cautela nel trattamento di pazienti con miastenia gravis, in quanto tale condizione potrebbe peggiorare.

Avvisare tutti i pazienti in terapia con doxiciclina, compresa ORACEA, di evitare l'eccessiva esposizione al sole o alla luce ultravioletta artificiale durante l'assunzione del farmaco e di sospendere la terapia in caso di fototossicità (eruzioni cutanee, ecc.). Si deve considerare l'uso di creme solari protettive. Cessare il trattamento ai primi segni di fotosensibilità.

Come per tutti i farmaci antimicrobici in generale, è presente il rischio di sviluppo di colite pseudomembranosa durante il trattamento con doxiciclina. In caso di episodi di diarrea durante il trattamento con ORACEA, si deve considerare la possibilità di colite pseudomembranosa e istituire una terapia appropriata. Questa potrebbe includere la sospensione della doxiciclina e l'istituzione di

una terapia antibiotica specifica. In tali situazioni non devono essere impiegati agenti inibitori della peristalsi.

Non utilizzare ORACEA nei pazienti che manifestano lesioni agli occhi da rosacea (quali rosacea oculare e/o blefarite/meibomianite) in quanto per questo tipo di popolazione non esistono ancora dati sufficienti relativi ad efficacia e sicurezza. Se queste manifestazioni appaiono durante il corso del trattamento, sospendere ORACEA e indirizzare il paziente verso un oftalmologo.

Nell'uomo, l'uso delle tetracicline durante lo sviluppo dentale può provocare lo scolorimento permanente dei denti (giallo-grigio-marrone). Questa reazione è più comune in caso di uso prolungato del prodotto medicinale, ma è stata osservata anche a seguito di trattamenti a breve termine ripetuti. È stata riportata anche la possibilità di ipoplasia dello smalto. Come per le altre tetracicline, la doxiciclina forma un complesso stabile con il calcio in qualsiasi tessuto contenente osteoblasti. È stata osservata una diminuzione nell'accrescimento della fibula in neonati prematuri che assumevano tetraciclina orale alle dosi di 25 mg/kg ogni 6 ore. Questa reazione si è dimostrata reversibile alla sospensione del prodotto medicinale.

Nel caso di reazione di ipersensibilità acuta grave (ad es. anafilassi), sospendere immediatamente il trattamento con ORACEA e adottare le tipiche misure di emergenza (ad es. la somministrazione di antistaminici, corticosteroidi, simpaticomimetici e, se necessario, la respirazione artificiale).

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucrali-isomaltasi non devono assumere questo prodotto medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le raccomandazioni indicate qui di seguito riguardanti le potenziali interazioni tra la doxiciclina e gli altri prodotti medicinali si basano sull'esperienza delle dosi maggiori generalmente utilizzate nelle formulazioni antimicrobiche di doxiciclina piuttosto che con quelle di ORACEA. Tuttavia, al momento, non esistono dati sufficienti per assicurare che le interazioni descritte con le dosi più elevate di doxiciclina non si verificheranno anche con ORACEA.

Interazioni relative alla doxiciclina:

L'assorbimento di doxiciclina dal tratto gastro-intestinale può essere inibito da ioni bi- o tri-valenti quali alluminio, zinco, calcio (ad esempio quello che si trova in latte e derivati o nei succhi di frutta contenenti calcio), dal magnesio (ad esempio quello presente negli antiacidi) oppure dalle preparazioni a base di ferro, carbone attivo, colestiramina, chelati di bismuto e sucralfato. Pertanto si consiglia di assumere tali prodotti medicinali o generi alimentari circa 2-3 ore dopo l'assunzione di doxiciclina.

I prodotti medicinali che aumentano il pH gastrico potrebbero ridurre l'assorbimento della doxiciclina, pertanto devono essere presi almeno 2 ore dopo l'assunzione di doxiciclina.

Il Quinapril può ridurre l'assorbimento della doxiciclina, a causa dell'elevato contenuto in magnesio presente nelle sue compresse.

Rifampicina, barbiturici, carbamazepina, difenilidantoina, primidone, fenitoina e l'abuso cronico di alcol possono accelerare la decomposizione della doxiciclina per induzione enzimatica nel fegato riducendone così il periodo di emivita, e portando a concentrazioni sub-terapeutiche di doxiciclina.

È stato riportato che anche l'uso concomitante di ciclosporina riduce l'emivita della doxiciclina.

Interazioni relative ad altri prodotti medicinali:

Uso concomitante non raccomandato:

Quando la doxiciclina viene somministrata poco prima, durante o dopo cicli di isotretinoina, esiste la possibilità di un potenziamento tra i prodotti medicinali che può portare ad aumento reversibile della pressione intracranica (pseudotumour cerebri). La somministrazione concomitante pertanto deve essere evitata.

I prodotti medicinali batteriostatici che includono doxiciclina potrebbero interferire con l'azione battericida della penicillina e degli antibiotici beta-lattamici. È consigliabile pertanto che doxiciclina e antibiotici beta-lattamici non vengano utilizzati in combinazione.

Altre interazioni:

È stato riportato che l'uso in combinazione di tetracicline e metossifluorano porta a nefrotossicità fatale.

È stato dimostrato che la doxiciclina potenzia l'effetto ipoglicemico degli antidiabetici orali a base di solfonilurea. Se somministrata in combinazione con tali prodotti medicinali, monitorare i livelli ematici di glucosio e, se necessario, ridurre le dosi di solfonilurea.

È stato dimostrato che la doxiciclina deprime l'attività protrombinica plasmatica, potenziando così l'effetto degli anticoagulanti del tipo dicumarolo. Se somministrata in combinazione con tali agenti, si devono monitorare i parametri della coagulazione, compreso l'INR (Rapporto Normalizzato Internazionale), e, se necessario, ridurre le dosi dei prodotti medicinali anticoagulanti. La possibilità di un incremento del rischio di sanguinamenti deve sempre essere presa in considerazione.

Le tetracicline utilizzate in concomitanza con l'uso di contraccettivi orali hanno in alcuni casi portato alla comparsa di sanguinamenti o di gravidanza.

4.6 Gravidanza e allattamento

Studi sugli animali non hanno dimostrato un effetto teratogeno. Negli esseri umani, l'uso delle tetracicline in un numero limitato di gravidanze non ha portato a oggi ad alcuna malformazione specifica.

La somministrazione di tetracicline durante il secondo e il terzo trimestre porta a scolorimento permanente dei denti decidui nei nati. Di conseguenza, la doxiciclina è controindicata durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Bassi livelli di tetracicline vengono secreti nel latte delle donne in lattazione. Le madri che allattano al seno possono utilizzare la doxiciclina solo per brevi periodi. L'uso a lungo termine di doxiciclina può portare a un assorbimento significativo da parte del lattante e pertanto non viene raccomandato a causa dei rischi teorici di scolorimento dei denti e di minore accrescimento osseo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari

La doxiciclina ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guida e sull'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi pivotali placebo-controllati sull'uso di ORACEA in corso di rosacea, sono stati trattati 269 pazienti con ORACEA 40 mg una volta al giorno e 268 pazienti con placebo per 16 settimane. Reazioni avverse gastrointestinali generali si sono verificate in proporzione maggiore nei pazienti che assumevano ORACEA (13,4%) rispetto a quelli che assumevano il placebo (8,6%). Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con ORACEA, cioè quelle che si sono verificate con una frequenza $\geq 3\%$ nel gruppo ORACEA con una frequenza di almeno l'1% maggiore rispetto al placebo, sono state nasofaringite, diarrea e ipertensione.

La tabella qui di seguito elenca le reazioni avverse a ORACEA negli studi clinici pivotali, vale a dire le reazioni avverse per le quali la frequenza nel gruppo ORACEA è stata maggiore rispetto alla frequenza nel gruppo placebo (di $\geq 1\%$).

Le reazioni avverse riportate per gli antibiotici a base di tetracicline come classe sono elencati dopo la tabella. Le categorie di frequenza utilizzate sono:

Comune: $\geq$ da 1/100 a $< 1/10$

Non comune: $\geq$ da 1/1.000 a $< 1/100$

Rara: $\geq$ da 1/10.000 a $< 1/1000$

Molto rara: $< 1/10.000$

Reazioni avverse^a a ORACEA in studi pivotali placebo-controllati in corso di rosacea:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune: Frequenza $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infezioni e infestazioni	Nasofaringite Sinusite Infezioni micotiche
Disturbi psichiatrici	Ansietà
Patologie del sistema nervoso	Emicrania del seno
Patologie vascolari	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolori addominali, superiori Bocca secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore
Esami diagnostici	Aumento ASAT Aumento pressione arteriosa Aumento LDH ematico Aumento glucosio ematico

^a Definiti come eventi avversi per i quali la frequenza nel gruppo ORACEA era maggiore rispetto al gruppo placebo (di almeno 1%)

Nei pazienti che assumevano tetracicline sono state osservate le seguenti reazioni avverse:-

Infezioni e infestazioni:

Molto rare: Candidiasi anogenitale

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Rari: Trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia

Molto rari: Anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario:

Rari: Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi

Si sono verificati anche casi di: Porpora anafilattoide

Patologie endocrine:

Molto rari: In seguito all'uso di tetracicline per periodi prolungati sono state osservate macchie microscopiche di colore marrone-nero dei tessuti tiroidei. La funzionalità tiroidea è normale.

Patologie del sistema nervoso:

Rari: Iperensione intracranica benigna

Molto rari: Rigonfiamento delle fontanelle nei neonati

Il trattamento deve essere interrotto nel caso si verifichi aumento della pressione intracranica. Questi effetti scompaiono rapidamente con l'interruzione della terapia.

Patologie cardiache:

Rari: Pericardite

Patologie gastrointestinali:

Rari: Nausea, vomito, diarrea, anoressia

Molto rari: Glossite, disfagia, enterocolite. Sono state osservate esofagiti e ulcere esofagee, più frequentemente nei pazienti a cui era stato somministrato sale di iclatato sotto forma di capsule. La maggior parte di questi pazienti assumeva il farmaco immediatamente prima di andare a letto.

Patologie epatobiliari:

Rari: Epatotossicità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rari: Rash maculopapulari ed eritematosi, fotosensibilità cutanea, orticaria

Molto rari: Dermatite esfoliativa, edema angioneurotico

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto rari: Esacerbazione di lupus eritematoso sistemico

Patologie renali e urinarie:

Rari: Iperazotemia.

Le tipiche reazioni avverse della classe di medicinali delle tetracicline si verificano meno probabilmente durante la terapia con ORACEA, a causa del ridotto dosaggio e dei livelli plasmatici relativamente bassi implicati. Tuttavia, il medico deve sempre tener conto della possibilità del verificarsi di eventi avversi, e deve monitorare i pazienti in modo adeguato.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Ad oggi non sono stati descritti fenomeni di tossicità acuta significativa nel caso di una singola assunzione orale di una dose terapeutica multipla di doxiciclina. In caso di sovradosaggio esiste comunque il rischio di danni parenchimatosi epato-renali e di pancreatite.

Trattamento:

La dose tipica di ORACEA è inferiore alla metà della dose tipica di doxiciclina utilizzata per una terapia antimicrobica. I medici devono pertanto considerare che in molti casi il sovradosaggio probabilmente produce concentrazioni ematiche di doxiciclina che cadono nel range terapeutico per il trattamento antimicrobico, per il quale esiste una grande quantità di dati che confermano la sicurezza del prodotto medicinale. In tali casi si raccomanda l'osservazione del paziente. Nei casi di sovradosaggio significativi, la terapia a base di doxiciclina deve essere interrotta immediatamente e devono essere adottate le misure sintomatiche necessarie.

L'assorbimento intestinale della doxiciclina non assorbita deve essere ridotto al minimo mediante la somministrazione di antiacidi contenenti sali di magnesio o di calcio per produrre chelati complessi con la doxiciclina non assorbibili. Considerare anche la possibilità di una lavanda gastrica.

La dialisi non altera l'emivita sierica della doxiciclina, pertanto non sarebbe di alcun beneficio nel trattamento dei casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Tetracicline. Codice ATC: J01AA02.

Meccanismo d'azione: La patofisiologia delle lesioni infiammatorie della rosacea è, in parte, manifestazione di un processo mediato dai neutrofili. È stato dimostrato che la doxiciclina inibisce l'attività neutrofila e numerose reazioni pro-infiammatorie comprese quelle associate a fosfolipasi A₂, ossido nitrico endogeno e interleuchina-6. Il significato clinico di tali riscontri non è noto.

La concentrazione plasmatica di doxiciclina successiva alla somministrazione di ORACEA è ben al di sotto del livello richiesto per l'inibizione dei microrganismi comunemente associati alle patologie batteriche.

Studi microbiologici *in vivo* con una esposizione alla sostanza attiva simile per 6 - 18 mesi potrebbero non dimostrare alcun effetto sulla flora batterica dominante prelevata da cavità orale, pelle, tratto intestinale e vagina. Tuttavia, non è possibile escludere che l'uso a lungo termine di ORACEA possa portare alla comparsa di batteri intestinali resistenti quali Enterobacteriaceae e Enterococchi, oppure all'arricchimento di geni resistenti.

ORACEA è stato valutato in due studi pivotali randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati, di 16 settimane su 537 pazienti con rosacea (da 10 a 40 papule e pustole e massimo due noduli). In entrambi gli studi, la riduzione media nella conta delle lesioni infiammatorie totali era significativamente maggiore nel gruppo ORACEA rispetto al gruppo placebo:

Variazione media dal basale alla Settimana 16 nella conta delle lesioni infiammatorie totali:

	Studio 1		Studio 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Variazione media (DS) dal basale	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Differenza media tra gruppi (Limiti di confidenza 95%)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
Valore-p ^a	0,0001		< 0,0001	

^a Valore-p per la differenza di trattamento nella variazione dal basale (ANOVA)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La doxiciclina viene quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale. A seguito della somministrazione orale di ORACEA, le concentrazioni plasmatiche medie di picco erano di 510 ng/ml

dopo una singola dose e di 600 ng/ml allo *steady state* (Giorno 7). I livelli plasmatici di picco erano generalmente ottenuti da 2 a 3 ore dopo la somministrazione. La co-somministrazione di un pasto molto grasso e altamente proteico che includeva derivati del latte riduceva la biodisponibilità (AUC) di doxiciclina da ORACEA di circa il 20% e riduceva il livello plasmatico di picco del 43%.

Distribuzione, metabolismo ed eliminazione:

La doxiciclina è per oltre il 90% legata alle proteine plasmatiche e presenta un apparente volume di distribuzione di 50 l. I percorsi metabolici principali della doxiciclina non sono stati identificati ma gli induttori enzimatici ne diminuiscono l'emivita.

La doxiciclina viene principalmente eliminata attraverso le urine e le feci come sostanza attiva immodificata. Dopo 92 ore è possibile ritrovare tra il 40% e il 60% di una dose somministrata nelle urine e circa il 30% nelle feci. L'emivita di eliminazione terminale della doxiciclina dopo somministrazione di ORACEA è stata di circa 21 ore dopo una singola dose e circa di 23 ore allo *steady state*.

Farmacocinetica in popolazioni speciali:

L'emivita della doxiciclina non viene significativamente alterata nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa. La doxiciclina non viene eliminata in maniera estesa in corso di emodialisi.

Non esistono informazioni sulla farmacocinetica della doxiciclina nei pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse notate in studi a dose ripetuta in animali comprendono l'iperpigmentazione della tiroide e la degenerazione tubulare del rene. Tali effetti sono stati notati a livelli di esposizione di 1,5-2 volte quelli visti nell'uomo a cui veniva somministrato ORACEA alle dosi proposte. La rilevanza clinica di tali riscontri resta sconosciuta.

La doxiciclina non ha mostrato attività mutagenica e nessuna prova convincente di attività clastogenica. In uno studio sulla carcinogenicità nel ratto, sono stati notati nelle femmine aumenti nei tumori benigni della ghiandola mammaria (fibroadenoma), dell'utero (polipo) e della tiroide (adenoma delle cellule C).

Nei ratti, dosi di 50 mg/kg/die di doxiciclina hanno provocato una diminuzione nella velocità in linea retta dello sperma ma senza influenzare la fertilità maschile o femminile o la morfologia dello sperma. A questa dose l'esposizione sistemica a cui sono stati sottoposti i ratti è probabilmente stata di circa 4 volte quella notata negli esseri umani che assumevano la dose raccomandata di ORACEA. A dosi maggiori di 50 mg/kg/die la fertilità e le prestazioni riproduttive nei ratti venivano invece influenzate. Uno studio sulla tossicità peri/postnatale nei ratti ha rivelato l'assenza di effetti significativi alle dosi terapeuticamente rilevanti. È noto che la doxiciclina attraversa la placenta e i dati in letteratura indicano che le tetraciclina possono avere effetti tossici sul feto in fase di sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rivestimento capsula

Gelatina

Ossido di ferro nero

Ossido di ferro rosso

Ossido di ferro giallo

Titanio biossido

Inchiostri di stampa

Gommalacca

Glicole propilenico

Ossido di ferro nero

Indaco Carminio - lacca alluminio

Rosso Allura AC - lacca alluminio

Blu Brillante FCF - lacca alluminio

Giallo D & C N. 10 - lacca alluminio

Opacode nero S-1-8115

Opacode nero S-1-8114

Contenuto capsula

Ipromellosa

Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1)

Trietile citrato

Talco

Beige YS-1-17274-A Opadry (Ipromellosa 3cP/6cP, Titanio biossido, Macrogol 400, Ossido di ferro giallo, Ossido di ferro rosso, Polisorbato 80)

Sfere di zucchero (Amido di granturco, Saccarosio)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per la protezione dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC/aclar

Confezione: 56 capsule in 4 strisce da 14 ognuna

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

B. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg
doxiciclina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene doxiciclina 40 mg (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche saccarosio
Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 capsule rigide a rilascio modificato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Ingerire per intero: non frantumare o masticare. Assumere con acqua.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per la protezione dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Batch N.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER IN ALLUMINIO/PVC/ACLAR

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg
doxiciclina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Batch N.:

5. ALTRO

Conservare nella confezione originale per la protezione dalla luce.

C. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg
Doxiciclina

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ORACEA e a che cosa serve
2. Prima di prendere ORACEA
3. Come prendere ORACEA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ORACEA
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ORACEA E A CHE COSA SERVE

ORACEA è un farmaco per adulti per ridurre i foruncoli o i brufoli rossi sul viso provocati da una condizione denominata rosacea.

2. PRIMA DI PRENDERE ORACEA

Non prenda ORACEA

- se è allergico (ipersensibile) a uno qualsiasi dei prodotti medicinali nella famiglia delle tetracicline, compreso doxiciclina o minociclina, o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di ORACEA (vedere il paragrafo 6).
- se è in stato di gravidanza ORACEA non va utilizzato dal 4° mese in poi in quanto potrebbe nuocere al nascituro. Qualora sospetti o apprenda di trovarsi in stato di gravidanza durante l'assunzione di ORACEA, contatti il medico immediatamente.
- se soffre di una condizione che provoca l'assenza di acido nello stomaco (acloridria) oppure se è stato sottoposto a intervento chirurgico a livello del primo tratto intestinale (duodeno).

ORACEA non deve essere preso da neonati o bambini di età al di sotto dei 12 anni, in quanto potrebbe provocare lo scolorimento permanente dei denti oppure problemi nello sviluppo dentario.

Faccia particolare attenzione con ORACEA

Informi il medico

- se è affetto da malattie del fegato
- se presenta una storia di predisposizione alla proliferazione di candidiasi o se sta soffrendo di una infezione orale o vaginale da lieviti o da funghi
- se soffre di una malattia muscolare denominata miastenia gravis
- se soffre di colite
- se soffre di irritazione o ulcera esofagea
- se è affetto dal tipo di rosacea che colpisce gli occhi

- **se espone la sua pelle alla forte luce solare o alla luce solare artificiale, in quanto potrebbero verificarsi gravi scottature in alcune persone che assumono doxiciclina. Considerare l'utilizzo di una crema solare protettiva per ridurre il rischio di scottature e di sospendere l'uso di ORACEA se la sua pelle assume un aspetto bruciato dal sole.**

Assunzione di ORACEA con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo o ha recentemente preso qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza necessità di prescrizione medica.

ORACEA e alcuni altri farmaci potrebbero non agire correttamente quando presi insieme. Comunichi al medico gli eventuali farmaci che prende o che ha programmato di prendere durante l'assunzione di ORACEA.

- ORACEA non deve essere utilizzato contemporaneamente al farmaco isotretinoina a causa del rischio di innalzamento della pressione cerebrale. L'isotretinoina viene prescritta ai pazienti con gravi condizioni di acne.
- Non prenda antiacidi, multi-vitaminici o altri prodotti che contengono calcio (quali latte e derivati o succhi di frutta contenenti calcio), alluminio, magnesio (comprese le compresse di quinapril per la pressione del sangue alta), ferro o bismuto, o colestiramina, carbone attivo o sucralfato fino a 2-3 ore dopo l'assunzione di ORACEA. Questi farmaci potrebbero ridurre l'efficacia di ORACEA se assunti contemporaneamente.
- Altri trattamenti per ulcere o bruciori di stomaco possono anche ridurre l'efficacia di ORACEA e non devono essere presi fino ad almeno 2 ore dopo ORACEA.
- Se sta prendendo anticoagulanti, il medico potrebbe trovarsi nella condizione di dover modificare la dose di questi farmaci.
- Se sta prendendo alcuni farmaci per il diabete, il medico potrebbe trovarsi nella condizione di dover verificare se la dose di questi farmaci debba essere cambiata.
- Esiste una possibilità che ORACEA riduca l'efficacia dei contraccettivi orali, provocando uno stato di gravidanza indesiderato.
- ORACEA potrebbe rendere taluni antibiotici, incluse le penicilline, meno efficaci.
- L'assunzione di barbiturici (pillole per il sonno o antidolorifici a breve termine), rifampicina (tubercolosi), carbamazepina (epilessia), difenilidantoina e fenitoina (convulsioni cerebrali), primidone (anti-convulsivante) o ciclosporina (trapianti di organo) può ridurre la durata dell'attività di ORACEA nel suo organismo.
- L'uso di ORACEA con l'anestetico generale metossifluorano può provocare gravi lesioni renali.

Assunzione di ORACEA con cibi e bevande

Prendere sempre ogni capsula di ORACEA con un'adeguata quantità di acqua, in quanto questa riduce il rischio di irritazione o di ulcera nella gola o nell'esofago.

Non prendere latte o derivati contemporaneamente a ORACEA in quanto tali prodotti contengono calcio che può ridurre l'efficacia di ORACEA. Far passare 2-3 ore dopo l'assunzione della dose quotidiana di ORACEA prima di bere o mangiare derivati del latte.

Gravidanza e allattamento

Non utilizzare ORACEA ***durante la gravidanza dal momento che può provocare scolorimento permanente dei denti nel nascituro.***

ORACEA non deve essere utilizzato per periodi prolungati dalle madri che allattano al seno in quanto il farmaco potrebbe provocare lo scolorimento dei denti e ridurre l'accrescimento osseo nel lattante.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ORACEA ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guida e sull'utilizzo di macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ORACEA

ORACEA contiene zucchero (saccarosio). Se il medico le ha detto che lei soffre di una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo farmaco.

3. COME PRENDERE ORACEA

Prenda sempre ORACEA seguendo esattamente le istruzioni del medico. Consultare il medico o il farmacista per qualsiasi dubbio.

Deve prendere una sola capsula di ORACEA al giorno al mattino. Ingoiare la capsula per intero, senza masticarla.

Deve prendere ORACEA con un bicchiere d'acqua pieno in posizione seduta o in piedi per evitare eventuali irritazioni alla gola.

Se prende più ORACEA di quanto deve

Se prende un sovradosaggio di ORACEA, c'è il rischio di danneggiare il fegato, i reni o il pancreas.

Se prende più capsule di ORACEA, consulti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere ORACEA

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula.

Se interrompe il trattamento con ORACEA

Deve continuare a prendere ORACEA fino a quando il medico non decide di sospenderlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILE EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ORACEA può causare effetti indesiderati, sebbene non tutti le persone li manifestino.

Effetti indesiderati comuni

I seguenti effetti collaterali possono verificarsi comunemente (interessano da 1 a 10 pazienti su 100) durante il trattamento con ORACEA:

- Infiammazione del naso e della gola
- Infiammazione sinusale (sinusite)
- Infezioni micotiche
- Ansietà
- Emicrania sinusale
- Ipertensione arteriosa
- Diarrea
- Dolore al quadrante superiore dell'addome
- Bocca secca
- Dolore alla schiena
- Dolore
- Alterazioni in alcuni test del sangue (quantità di zucchero nel sangue o test sulla funzionalità epatica).

Effetti indesiderati rari

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi raramente (1-10 pazienti su 10.000) durante il trattamento con la classe di medicinali a cui appartiene ORACEA (le tetracicline):

- Reazione allergica (ipersensibilità) su tutto il corpo*
- Alterazioni nel numero o nel tipo di alcune cellule ematiche
- Ipertensione cerebrale
- Infiammazione della membrana che circonda il cuore
- Nausea, vomito, anoressia
- Danni epatici (al fegato)
- Eruzioni cutanee o orticaria
- Reazione anomala della pelle alla luce solare
- Livello aumentato di urea nel sangue

Effetti indesiderati molto rari

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi molto raramente (meno di 1 paziente su 10.000) durante il trattamento con la classe di medicinali a cui appartiene ORACEA (le tetracicline):

- Reazione allergica che provoca gonfiore di occhi, labbra o lingua*
- Infezione da lieviti attorno all'ano o ai genitali
- Alterazioni dei globuli rossi (anemia emolitica)
- Infiammazione della lingua
- Difficoltà a ingoiare
- Infiammazione dell'intestino
- Infiammazione o ulcera dell'esofago
- Infiammazione della pelle che provoca formazione di scaglie
- Peggioramento della patologia del sistema immunitario nota come lupus eritematoso sistemico (LES)

* Consulti il medico immediatamente oppure si rechi al pronto soccorso più vicino se nota effetti indesiderati quali gonfiori a viso, labbra, lingua e gola, difficoltà respiratorie, orticaria o pruriti cutanei e oculari, oppure battito cardiaco accelerato (palpitazioni) e sensazione di affaticamento. Tali effetti potrebbero essere sintomi di una grave reazione allergica (ipersensibilità).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ORACEA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi ORACEA dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione esterna e sul blister dopo il N. di lotto. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare nella confezione originale per la protezione dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ORACEA

Il principio attivo è la doxiciclina. Ogni capsula contiene doxiciclina 40 mg (come monoidrato).

Gli eccipienti sono:

Ipromellosa, copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1), trietile citrato, talco, Beige YS-1-17274-A Opadry (ipromellosa 3cP/6cP, titanio biossido, macrogol 400, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso, Polisorbato 80), sfere di zucchero (Amido di granturco, Saccarosio).

Capsule: gelatina, ossido di ferro nero, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, titanio biossido
Inchiostro di stampa: gommalacca, glicole propilenico, ossido di ferro nero, Indaco Carminio - lacca alluminio, Rosso Allura AC - lacca alluminio, Blu Brillante FCF - lacca alluminio, Giallo D & C N. 10 - lacca alluminio, Opacode nero S-1-8115, Opacode nero S-1-8114.

Descrizione dell'aspetto di ORACEA e contenuto della confezione

ORACEA è una capsula rigida a rilascio modificato.

Le capsule sono di colore beige e recano l'indicazione "CGPI 40".

Ogni confezione contiene 56 capsule.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Il produttore responsabile per il rilascio del lotto è:

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

Questo prodotto medicinale è autorizzato negli Stati membri della EEA con i seguenti nomi:

SE - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

UK - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

DE - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

IE - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

AT - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

FI - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

LU - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

NL - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

IT - ORACEA capsule rigide a rilascio modificato da 40 mg

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

ALLEGATO IV

**CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE O DELLE AUTORIZZAZIONI
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, dovranno garantire che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio rispettino le seguenti condizioni:

Il richiedente deve effettuare uno studio microbiologico post-commercializzazione con l'obiettivo di delucidare ulteriormente il rischio di comparsa di resistenza nella microflora del tratto intestinale e delle vie respiratorie superiori associato all'utilizzo di Oracea nel lungo termine nonché impegnarsi a fornire un protocollo di studio entro tre mesi dall'approvazione. La portata, il disegno e gli endpoint devono essere in linea con studi simili pubblicati in letteratura. Inoltre, il richiedente deve accettare di completare tale studio e di depositare una relazione entro un periodo adeguato (ad esempio, due anni) dalla data di approvazione.