

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORACEA 40 mg cápsulas duras de liberación modificada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 40 mg de doxiciclina (monohidrato).

Excipientes con efecto conocido: 102 – 150 mg de sacarosa y 26,6 – 29,4 µg de laca de aluminio rojo Allura AC (E129).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada

Cápsula de color beige, de tamaño nº 2, con la inscripción “GLD 40”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Via oral

Posología

Adultos, incluyendo pacientes de edad avanzada:

La dosis diaria es de 40 mg (1 cápsula). Puede ser administrado en monoterapia o como parte de un tratamiento combinado (ver sección 5.1).

Alteraciones renales

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones renales.

Alteraciones hepáticas

Oracea debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas o en aquellos que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos (ver sección 4.4)

Niños y adolescentes

La doxiciclina está contraindicada en niños menores de 12 años (ver sección 4.3).

Método de administración

La cápsula debe tomarse por la mañana, con el estómago vacío, preferiblemente al menos una hora antes o dos horas después de la comida.

La cápsula debe tomarse con una cantidad adecuada de agua para reducir el riesgo de irritación y úlcera esofágica (ver sección 4.4).

Los pacientes deben ser evaluados después de 6 semanas y si no se ha producido ningún efecto, debe considerarse la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos los pacientes fueron tratados durante 16 semanas. Al discontinuar el tratamiento, las lesiones tendían a reaparecer a las 4 semanas. Por tanto, se recomienda evaluar a los pacientes 4 semanas después de la finalización del tratamiento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclinas o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Bebés y niños hasta 12 años de edad.

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

Tratamiento concomitante con retinoides orales (ver sección 4.5).

No debe prescribirse doxiciclina a pacientes en los que se conoce o se sospecha que sufren aclorhidria o que han sido sometidos a cirugía que evite (by-pass) o extirpe el duodeno.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Oracea contiene doxiciclina en una formulación diseñada para alcanzar niveles antiinflamatorios plasmáticos por debajo del umbral antimicrobiano. Oracea no debe utilizarse para tratar infecciones causadas por organismos sensibles (o que se sospecha que son sensibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de tetraciclinas pueden causar irritación y ulceración esofágica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, este medicamento debe ingerirse con líquidos (agua) adecuados (ver sección 4.2). Oracea debe tragarse en posición de pie ó sentado erguido.

Dado que no se observó crecimiento de microorganismos oportunistas como levaduras durante los ensayos clínicos con Oracea, la terapia con dosis más elevadas de tetraciclinas puede dar lugar a crecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo hongos. Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis elevadas puede incrementar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de predisposición a desarrollar candidiasis. En caso de sospecha de sobreinfección, deben tomarse las medidas apropiadas e incluso considerarse la interrupción del tratamiento con Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado a la aparición de bacterias intestinales resistentes, como los enterococos y las enterobacterias. Aunque esto no se observó durante los ensayos clínicos con dosis reducidas de doxiciclina (40 mg/día), no puede excluirse el riesgo de desarrollo de resistencias en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

Los niveles de doxiciclina en sangre de los pacientes tratados con Oracea son inferiores que los de los pacientes tratados con formulaciones antimicrobianas convencionales de doxiciclina. Sin embargo, como no existen datos que soporten su seguridad en casos de alteración hepática a esta menor dosis, Oracea debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas o en aquellos que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. La acción antianabólica de las tetraciclinas puede producir un incremento en el BUN. Los estudios realizados hasta la fecha indican que esto no ocurre con el uso de doxiciclina en pacientes con la función renal alterada.

La biodisponibilidad de doxiciclina se reduce a pH alto (ver también sección 4.5).

Debe administrarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que puede producir un empeoramiento de la enfermedad.

Hay que recomendar a todos los pacientes tratados con doxiciclina, incluyendo Oracea, que eviten la excesiva exposición a la luz del sol o a la luz ultravioleta artificial mientras reciben doxiciclina e interrumpan el tratamiento en caso de aparición de fototoxicidad (ej. erupción cutánea, etc). Debe considerarse el uso de cremas protectoras o filtros solares. El tratamiento debe suspenderse ante el primer signo de fotosensibilidad.

Al igual que con el uso de los medicamentos antimicrobianos en general, existe riesgo de desarrollar colitis pseudomembranosa con el tratamiento con doxiciclina. En caso de que se presente diarrea durante el tratamiento con Oracea, debe considerarse la posibilidad de que se trate de colitis pseudomembranosa y por tanto debe aplicarse el tratamiento adecuado. Este puede incluir la interrupción de la doxiciclina y la instauración de la terapia antibiótica específica. En esta situación no deben emplearse agentes inhibidores del peristaltismo.

Oracea no debe utilizarse en pacientes con manifestaciones oculares de rosácea (como rosácea ocular y/o blefaritis/meibomianitis), ya que los datos de eficacia y seguridad en esta población son limitados. Si durante el curso del tratamiento aparecen estas manifestaciones, debe interrumpirse la administración de Oracea y remitir al paciente al oftalmólogo.

En humanos, el uso de tetraciclinas durante el desarrollo de los dientes puede causar una coloración permanente del diente (amarillo-gris-marrón). Esta reacción es más frecuente durante el uso prolongado del medicamento pero también se ha observado después de ciclos cortos repetidos. También se ha comunicado hipoplasia del esmalte. Al igual que con otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo de calcio estable en cualquier tejido formador de hueso. Se ha observado una disminución del crecimiento fibular en bebés prematuros tratados con tetraciclinas orales a dosis de 25 mg/kg cada 6 horas. Se observó que esta reacción era reversible cuando cesaba la administración del medicamento.

En el caso de una reacción de hipersensibilidad aguda y grave (ej. anafilaxis), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Oracea y tomar las medidas de emergencia habituales (ej. administración de antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y si es necesario, respiración artificial).

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden experimentar una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de empezar el tratamiento con doxiciclina. Se debe tranquilizar a los pacientes explicándoles que se trata normalmente de una consecuencia del tratamiento antibiótico de las infecciones por espiroquetas y que remite espontáneamente.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa ó insuficiencia de sucrasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

La tinta de impresión de la cápsula contiene laca de aluminio roja Allura AC (E129) que puede producir reacciones alérgicas. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las recomendaciones siguientes, con respecto a las potenciales interacciones entre la doxiciclina y otros medicamentos, se basan en la experiencia con dosis superiores, generalmente utilizadas en las formulaciones antimicrobianas de doxiciclina más que con Oracea. Sin embargo, no hay suficientes datos

como para establecer con certeza que las interacciones descritas con dosis más altas de doxiciclina, no ocurrirán con Oracea.

Interacciones que afectan a la doxiciclina

La absorción de doxiciclina en el tracto gastrointestinal puede ser inhibida por iones bi- ó trivalentes como aluminio, zinc, calcio (que se encuentra por ejemplo en la leche, productos lácteos y zumos de frutas que contienen calcio), por magnesio (se encuentra por ejemplo en los antiácidos) ó por preparados de hierro, carbón activado, colestiramina, quelatos de bismuto y sucralfato. Por tanto, esos medicamentos o alimentos deben tomarse pasadas 2 ó 3 horas tras la ingestión de doxiciclina.

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

Quinapril puede reducir la absorción de doxiciclina debido al alto contenido de magnesio en los comprimidos de quinapril.

Rifampicina, barbituratos, carbamazepina, difenilhidantoína, primidona, fenitoína y el abuso crónico del alcohol pueden acelerar la descomposición de la doxiciclina debido a la inducción enzimática en el hígado, disminuyendo de ese modo su semivida. Pueden producirse, por tanto, concentraciones sub-terapéuticas de doxiciclina.

Se ha comunicado que el uso concomitante con ciclosporinas disminuye la semivida de la doxiciclina.

Interacciones que afectan a otros medicamentos

Uso concomitante no recomendado:

Cuando se administra doxiciclina inmediatamente antes, durante ó después de los ciclos de isotretinoína, existe la posibilidad de una potenciación entre los medicamentos y de causar un incremento reversible de la presión en la cavidad intracraneal (hipertensión intracraneal aumentada). Por tanto, debe evitarse la administración concomitante.

Los medicamentos bacteriostáticos, incluyendo la doxiciclina, pueden interferir con la acción bactericida de la penicilina y los antibióticos betalactámicos. Por tanto, se recomienda no usar de forma combinada doxiciclina y antibióticos betalactámicos.

Otras interacciones:

Se ha comunicado que las tetraciclinas y el metoxiflurano usados en combinación dan como resultado toxicidad renal fatal.

Se ha observado que la doxiciclina potencia el efecto hipoglucémico de los agentes antidiabéticos orales del tipo de la sulfonilurea. Si se administra en combinación con esos medicamentos, deben monitorizarse los niveles de glucosa en sangre y si es necesario, habrá que reducir la dosis de sulfonilureas.

Se ha observado que la doxiciclina inhibe la actividad plasmática de la protrombina, potenciando así el efecto de los anticoagulantes del tipo del dicumarol. Si se administra en combinación con estos agentes, deben monitorizarse los parámetros de la coagulación, incluyendo el INR y, si es necesario, debe reducirse la dosis de los medicamentos anticoagulantes. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se incremente el riesgo de episodios hemorrágicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

La administración de tetraciclinas durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, produce una coloración permanente de los dientes definitivos de los descendientes. Como consecuencia, la doxiciclina está contraindicada durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se secretan niveles bajos de tetraciclinas en la leche materna. La doxiciclina puede utilizarse durante la lactancia solo durante un periodo corto. El uso prolongado de doxiciclina puede dar como resultado una absorción significativa por parte del bebé lactante y por tanto no se recomienda, por el riesgo potencial de coloración dental y disminución del crecimiento óseo del niño.

Fertilidad

La administración oral de doxiciclina a ratas machos y hembras Sprague-Dawley, afecta negativamente a la fertilidad y a la función reproductiva (ver sección 5.3).

El efecto de Oracea sobre la fertilidad humana es desconocido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la doxiciclina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula ó insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios pivotaes controlados frente a placebo con Oracea para el tratamiento de la rosácea, 269 pacientes fueron tratados con Oracea 40 mg una vez al día y 268 pacientes fueron tratados con placebo, durante 16 semanas. Las reacciones adversas gastrointestinales a nivel general ocurrieron en una mayor proporción de pacientes tratados con Oracea (13,4%) que con placebo (8,6%). Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con Oracea, es decir, aquellas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 3\%$ con Oracea y con una frecuencia al menos 1% superior que con placebo, fueron nasofaringitis, diarrea e hipertensión.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla siguiente recoge las reacciones adversas con Oracea en los ensayos clínicos pivotaes, es decir, reacciones adversas para las cuales la frecuencia con Oracea fue superior que la frecuencia con placebo ($\geq 1\%$).

Las reacciones adversas comunicadas para los antibióticos tetraciclinas como grupo, se indican en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se clasifican según el Sistema de clasificación por órganos y frecuencia, usando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y fueron reportados con Oracea en los estudios clínicos (Tabla 1).

Tabla 1 - Reacciones adversas^a con Oracea en estudios pivotaes controlados frente a placebo en rosácea:

Sistema de clasificación por órganos MedDRA	Frecuentes: Frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Sinusitis Infección fúngica
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea sinusoidal
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal, superior Boca seca
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor
Exploraciones complementarias	ASAT elevada Presión sanguínea elevada LDH en sangre elevada Glucosa en sangre elevada

^a Definidas como reacciones adversas para las que la frecuencia con Oracea fue superior que con placebo (en al menos un 1%)

Se han notificado durante la vigilancia post comercialización de Oracea las siguientes reacciones adversas, hipertensión benigna intracraneal y dolor de cabeza, de frecuencia desconocida (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas se han observado en pacientes que estaba recibiendo tetraciclinas:

Infecciones e infestaciones:

Muy raras: Candidiasis anogenital

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: Trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia

Muy raras: Anemia hemolítica

Trastornos de sistema inmunológico:

Raras: Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxis

También ha habido informes de: Púrpura aniflatoide

Trastornos endocrinos:

Muy raras: Se han comunicado casos de decoloración microscópica de color marrón-negro del tejido tiroidal tras el uso prolongado con tetraciclinas. La función tiroidea es normal.

Trastornos del sistema nervioso:

Raras: Hipertensión intracraneal benigna

Muy raras: Fontanella protuberante en bebés

El tratamiento debe interrumpirse si se observa un aumento de presión intracraneal. Esta situación desapareció rápidamente al interrumpir la medicación.

Trastornos cardíacos:

Raras: Pericarditis

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia

Muy raras: Glositis, disfagia, enterocolitis. Se han comunicado esofagitis y ulceración esofágica sobre todo en pacientes a los que se les administraron sales de hclato en forma de cápsulas. La mayoría de los pacientes tomaron la medicación justo antes de acostarse.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: Hepatotoxicidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: Erupciones maculopapulares y eritematosas, fotosensibilidad cutánea, urticaria

Muy raras: Dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico

Frecuencia desconocida: foto-onicolisis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico

Trastornos renales y urinarios:

Raras: Aumento de urea en sangre.

Las reacciones adversas típicas a los medicamentos del grupo de las tetraciclinas tienen una menor probabilidad de aparecer con el tratamiento con Oracea, debido a lo reducido de la dosis y a los relativamente bajos niveles plasmáticos implicados. Sin embargo, el médico debe estar siempre atento a la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas y por lo tanto, monitorizar a los pacientes debidamente.

La siguiente reacción adversa ha sido observada en pacientes que estaban recibiendo doxiciclina:

Trastorno del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Reacción de Jarisch-Herxheimer (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

La dosis clínica de Oracea es menor que la mitad de las dosis clínicas de doxiciclina utilizada para el tratamiento antimicrobiano. Por lo tanto, los médicos deben tener en cuenta que muchos casos de sobredosis es probable que produzcan concentraciones de doxiciclina en sangre dentro del rango terapéutico del tratamiento antimicrobiano, para el cuál existe una amplia cantidad de datos que respaldan la seguridad del medicamento. En estos casos, se recomienda un periodo de observación. En casos de sobredosis significativa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con doxiciclina y se deberán tomar las medidas sintomáticas necesarias.

La absorción intestinal de la doxiciclina no absorbida debe minimizarse administrando magnesio o antiácidos con sales de calcio para producir complejos de quelatos con doxiciclina no absorbibles. Debe considerarse también el lavado gástrico.

La diálisis no altera la vida media sérica de la doxiciclina y por ello no supone un beneficio para el tratamiento en 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 que inhibe la actividad neutrofílica y varias reacciones pro-inflamatorias, incluyendo las asociadas con la fosfolipasa A₂, el óxido nítrico endógeno y la interleukina-6. No se conoce la significancia clínica de estos hallazgos.

Efectos farmacodinámicos

La concentración plasmática de doxiciclina tras la administración de Oracea está muy por debajo del nivel requerido para inhibir los microorganismos normalmente asociados con las enfermedades bacterianas. Los estudios microbiológicos *in vivo*, que utilizaban una exposición similar al principio activo durante 6 a 18 meses, no pudieron demostrar ningún efecto sobre la flora bacteriana dominante extraída de la cavidad oral, piel, tracto intestinal y vagina. Sin embargo, no puede excluirse que el uso prolongado de Oracea pueda llevar a la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como las Enterobacterias y enterococos, así como al aumento de genes resistentes.

Eficacia clínica y seguridad

Oracea ha sido evaluada en dos estudios 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 o menos nódulos). En ambos estudios, la reducción media en el recuento total de lesiones inflamatorias fue significativamente mayor en el grupo con Oracea que en el grupo con placebo:

Tabla 2 - Cambio medio desde la línea basal hasta la semana 16 en el recuento total de lesiones inflamatorias:

	Estudio 1		Estudio 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Cambio medio (DE) desde la línea basal	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Media entre la diferencia de grupos (95% límites de confianza)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
Valor-p ^a	0,0001		< 0,0001	

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

Tratamiento con ivermectina más doxiciclina 40 mg cápsulas de liberación modificada.

El estudio ANSWER evaluó la eficacia relativa de doxiciclina 40 mg cápsulas de liberación modificada (DLM) en combinación con Soolantra (IVM) vs IVM más placebo de DLM (PBO) en el tratamiento de la rosácea severa. Se trata de un estudio de 12 semanas, aleatorizado, ciego para el investigador, controlado y

de grupos paralelos, con 273 sujetos de ambos sexos ≥ 18 años con 20-70 lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) en la cara y con una puntuación inicial de 4 en la Evaluación Global del investigador (IGA).

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual con respecto al estado inicial en el recuento de las lesiones inflamatorias en la semana 12. Se observó una reducción porcentual media en el recuento de lesiones inflamatorias significativamente superior para IVM + DLM en comparación con IVM + PBO (media \pm desviación estándar: $-80,29 \pm 21,65\%$ frente a $-73,56 \pm 30,52\%$; $p=0,032$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La doxiciclina se absorbe casi completamente después de la administración oral. Tras la administración oral de Oracea, la media de las concentraciones plasmáticas máximas fueron 510 ng/ml tras una dosis única y 600 ng/ml en estado estacionario (Día 7). Los niveles plasmáticos máximos generalmente se alcanzaron a las 2 o 3 horas después de la administración. La coadministración con una comida rica en grasas y proteínas que incluía productos lácteos redujo la biodisponibilidad (AUC) de la doxiciclina de Oracea en aproximadamente un 20% y redujo el nivel plasmático máximo en un 43%.

Distribución

La doxiciclina está unida a las proteínas plasmáticas en más de un 90% y tiene un volumen aparente de distribución de 50 L.

Metabolismo o Biotransformación

No se han identificado los pasos metabólicos principales de la doxiciclina, pero los inductores de enzimas disminuyen la vida media de la doxiciclina.

Eliminación

La doxiciclina se excreta en la orina y las heces como principio activo inalterado. Entre el 40% y el 60% de una dosis administrada puede recuperarse en la orina a las 92 horas y aproximadamente el 30% en las heces. La vida media de eliminación terminal de la doxiciclina tras la administración de Oracea fue aproximadamente 21 h tras la administración de una dosis única y aproximadamente 23 h en estado estacionario.

Farmacocinética en poblaciones especiales

La vida media de la doxiciclina no se altera significativamente en pacientes con función renal gravemente alterada. La doxiciclina no se elimina de forma extensa durante la hemodiálisis.

No existe información sobre la farmacocinética de la doxiciclina en pacientes con alteración hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

La doxiciclina no mostró actividad mutagénica ni una evidencia convincente de actividad clastogénica. En un estudio de carcinogenicidad en ratas se observó en las hembras, un aumento de los tumores benignos de la glándula mamaria (fibroadenoma), útero (pólipo) y tiroides (adenoma de células C).

En ratas, dosis de 50 mg/kg/día de doxiciclina produjeron una disminución de la velocidad en línea recta del esperma, pero no afectó a la fertilidad de machos y hembras, ni a la morfología del esperma. A esta dosis, la exposición sistémica a la que se sometió a las ratas es probable que haya sido aproximadamente 4 veces la observada en humanos tomando la dosis de Oracea recomendada. A dosis mayores de 50 mg/kg/día, la fertilidad y comportamiento reproductor se vieron negativamente afectados en ratas. Un estudio peri/postnatal de toxicidad en ratas, no reveló efectos significativos con las dosis terapéuticas. La doxiciclina se sabe que atraviesa la placenta y los datos de la literatura indican que las tetraciclinas pueden tener efectos tóxicos en el desarrollo del feto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Tintas de impresión

Shellac

Propilenglicol (E1520)

Óxido de hierro negro (E172)

Laca de aluminio Índigo Carmín

Laca de aluminio rojo Allura AC (E129)

Laca de aluminio azul brillante FCF

Laca de aluminio D & C amarillo No. 10

Contenidos de la cápsula

Hipromelosa (E464)

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

Trietil citrato

Talco (E553b)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Polisorbato 80 (E433)

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

Blister de aluminio/PVC/Aclar

Tamaño del envase: 56 cápsulas en 4 tiras de 14 cada una
28 cápsulas en 2 tiras de 14 cada una
14 cápsulas en 1 tira

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Galderma, S.A.
Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73622

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

Julio 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>