

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ORACEA 40 mg καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg δοξουκυκλίνη (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 102 – 150 mg σακχαρόζης και 26,6 – 29,4 μg Κόκκινο τροφίμων (E129).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό

Μπεζ καψάκιο, μεγέθους Νο. 2, που φέρει τη σήμανση «GLD 40».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ORACEA ενδείκνυται για να μειώσει τις βλατιδώδεις και φλυκταινώδεις βλάβες σε ενήλικες ασθενείς με ροδόχρου ακμή του προσώπου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες, περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων:

Η ημερήσια δόση είναι 40 mg (1 καψάκιο). Το καψάκιο πρέπει να λαμβάνεται το πρωί με επαρκή ποσότητα νερού προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ερεθισμού και εξέλκωσης του οισοφάγου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται έπειτα από 6 εβδομάδες και, εάν δεν παρουσιαστεί αποτέλεσμα, θα πρέπει να μελετηθεί η διακοπή της θεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές, ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 16 εβδομάδες. Μετά τη διακοπή, οι βλάβες έτειναν να επανεμφανιστούν στην παρακολούθηση μετά από 4 εβδομάδες. Επομένως, συνιστάται να γίνεται αξιολόγηση των ασθενών 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ORACEA θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή σε εκείνους που λαμβάνουν πιθανώς ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά και έφηβοι

Η δοξυκυκλίνη αντενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 12 ετών (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε άλλες τετρακυκλίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 12 ετών.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν, ή υπάρχει υπόνοια ότι έχουν, αχλωρυδρία ή οι οποίοι έχουν υποστεί χειρουργική επέμβαση η οποία παρακάμπτει ή αποκλείει το δωδεκαδάκτυλο δεν πρέπει να χορηγείται η δοξυκυκλίνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ORACEA περιέχει δοξυκυκλίνη σε σκεύασμα σχεδιασμένο να παράγει επίπεδα πλάσματος κάτω από τον αντιμικροβιακό ουδό. Το ORACEA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προκαλούνται από οργανισμούς ευαίσθητους (ή υπάρχει υπόνοια ότι είναι ευαίσθητοι) στη δοξυκυκλίνη.

Στερεές μορφές δόσεων τετρακυκλινών ενδέχεται να προκαλέσουν ερεθισμό και εξέλκωση του οισοφάγου. Προκειμένου να αποφευχθεί ο ερεθισμός και η εξέλκωση του οισοφάγου, θα πρέπει να λαμβάνονται επαρκείς ποσότητες υγρών (νερού) μαζί με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 4.2). Το ORACEA θα πρέπει να καταπίνεται σε κάθετη καθιστή ή όρθια θέση.

Παρόλο που δεν σημειώθηκε υπερανάπτυξη από ευκαιριακούς μικροοργανισμούς, όπως ζυμομύκητες, κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με το ORACEA, η θεραπεία με τετρακυκλίνες σε υψηλότερες δόσεις ενδέχεται να καταλήξει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών περιλαμβανομένων των μυκήτων. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές με ORACEA, η χρήση τετρακυκλινών σε υψηλότερες δόσεις ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης κολπικής καντιντίασης. Το ORACEA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό προδιάθεσης σε υπερανάπτυξη καντιντίασης. Εάν υπάρχει υποψία επιλοίμωξης, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα, περιλαμβανομένης της μελέτης για διακοπή του ORACEA.

Η θεραπεία με τετρακυκλίνες υψηλότερων δόσεων σχετίζεται με την εμφάνιση ανθεκτικών εντερικών βακτηρίων, όπως οι εντερόκοκκοι και τα εντεροβακτήρια. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με δοξυκυκλίνη χαμηλής δόσης (40 mg/ημέρα), ο κίνδυνος ανάπτυξης αντίστασης στη φυσιολογική μικροχλωρίδα δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το ORACEA.

Τα επίπεδα δοξυκυκλίνης στο αίμα ασθενών στους οποίους χορηγείται το ORACEA είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται συμβατικά αντιμικροβιακά σκευάσματα δοξυκυκλίνης. Ωστόσο, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την ασφάλεια σε ηπατική δυσλειτουργία σε αυτή τη χαμηλότερη δόση, το ORACEA θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή σε εκείνους που λαμβάνουν πιθανώς ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η αντιαναβολική δράση των τετρακυκλινών ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στο άζωτο ουρίας αίματος (BUN). Μελέτες έως σήμερα υποδεικνύουν ότι αυτό δεν συμβαίνει με τη χρήση δοξυκυκλίνης σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη θεραπεία ασθενών με βαριά μυασθένεια οι οποίοι ενδέχεται να κινδυνεύουν από επιδείνωση της κατάστασης.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν δοξυκυκλίνη, περιλαμβανομένου του ORACEA, θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν την υπερβολική έκθεση στο ηλιακό φως ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία ενόσω λαμβάνουν δοξυκυκλίνη και να διακόψουν τη θεραπεία εάν παρουσιαστεί φωτοτοξικότητα (π.χ. εξάνθημα δέρματος κλπ). Η χρήση αντηλιακού θα πρέπει να μελετάται. Η θεραπεία θα πρέπει να σταματά με την πρώτη ένδειξη φωτοευαισθησίας.

Όπως συμβαίνει γενικά με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμακευτικών προϊόντων, υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας με τη θεραπεία με δοξυκυκλίνη. Σε περίπτωση ανάπτυξης διάρροιας κατά τη θεραπεία με το ORACEA, η πιθανότητα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει τη διακοπή της δοξυκυκλίνης και την έναρξη ειδικής αντιβιοτικής θεραπείας. Παράγοντες που αναστέλλουν τον περισταλτισμό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε αυτή την περίπτωση.

Το ORACEA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οφθαλμικές εμφανίσεις ροδόχρου ακμής (όπως οφθαλμική ροδόχρους ακμή ή/και βλεφαρίτιδα/φλεγμονή των μείβομιανών αδένων) καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε αυτό τον πληθυσμό. Εάν αυτές οι εκδηλώσεις εμφανιστούν κατά την πορεία της θεραπείας, το ORACEA θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παραπέμπεται σε έναν οφθαλμίατρο.

Στον άνθρωπο, η χρήση τετρακυκλινών κατά την ανάπτυξη των δοντιών ενδέχεται να προκαλέσει μόνιμο δυσχρωματισμό των δοντιών (κίτρινο-γκρι-καφέ). Η αντίδραση αυτή είναι πιο συχνή κατά τη μακροχρόνια χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος αλλά έχει παρατηρηθεί έπειτα από επαναλαμβανόμενες βραχυχρόνιες δόσεις. Έχει επίσης αναφερθεί υποπλασία της αδαμαντίνης. Όσον αφορά άλλες τετρακυκλίνες, η δοξυκυκλίνη σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλοκο ασβεστίου σε οποιοδήποτε ιστό σχηματισμού οστού. Μείωση στην ανάπτυξη της περόνης έχει παρατηρηθεί σε πρόωρα βρέφη στα οποία δίνεται από του στόματος τετρακυκλίνη σε δόσεις των 25 mg/kg κάθε 6 ώρες. Η αντίδραση αυτή φάνηκε ότι είναι αναστρέψιμη όταν διακόπηκε το φαρμακευτικό προϊόν.

Στην περίπτωση βαριάς οξείας αντίδρασης υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλαξία), η θεραπεία με το ORACEA πρέπει να σταματήσει αμέσως και να ληφθούν τα συνήθη μέτρα επείγουσας ανάγκης (π.χ. χορήγηση αντιισταμινικών, κορτικοστεροειδών, συμπαθομιμητικών και, εάν απαιτείται, τεχνητής αναπνοής).

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Η μελάνη εκτυπώσεως του καψακίου περιέχει Κόκκινο των τροφίμων (E129) το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ακόλουθες συστάσεις σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δοξυκυκλίνης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων βασίζονται στην εμπειρία με τις μεγαλύτερες δόσεις που χρησιμοποιούνται γενικά σε αντιμικροβιακά σκευάσματα δοξυκυκλίνης παρά με το ORACEA. Ωστόσο, επί του παρόντος, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για διαβεβαίωση ότι οι αλληλεπιδράσεις που περιγράφονται με υψηλότερες δόσεις δοξυκυκλίνης δεν θα συμβούν με το ORACEA.

Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την δοξουκυκλίνη:

Η απορρόφηση της δοξουκυκλίνης από τη γαστρεντερική οδό ενδέχεται να ανασταλεί από δισθενή ή τρισθενή ιόντα όπως το αργίλιο, ο ψευδάργυρος, το ασβέστιο (βρίσκονται για παράδειγμα στο γάλα, σε γαλακτοκομικά προϊόντα και σε χυμούς φρούτων που περιέχουν ασβέστιο), από το μαγνήσιο (βρίσκεται για παράδειγμα σε αντιόξινα) ή από παρασκευάσματα σιδήρου, ενεργό άνθρακα, χολεστυραμίνη, χηλικές ενώσεις βισμούθιου και σουκραλφάρτη. Επομένως, τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα ή τρόφιμα θα πρέπει να λαμβάνονται μετά από διάστημα 2 έως 3 ωρών έπειτα από τη λήψη της δοξουκυκλίνης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH ενδέχεται να μειώσουν την απορρόφηση της δοξουκυκλίνης και θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη δοξουκυκλίνη.

Η κιναιπρίλη ενδέχεται να μειώσει την απορρόφηση της δοξουκυκλίνης λόγω του υψηλού περιεχομένου σε μαγνήσιο στα δισκία κιναιπρίλης.

Ριφαμικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, διφαινυλδαντοΐνη, πριμιδόνη, φαιντοΐνη και χρόνια κατάχρηση αλκοόλ ενδέχεται να επιταχύνουν την αποσύνθεση της δοξουκυκλίνης λόγω της επαγωγής ενζύμων στο ήπαρ μειώνοντας επομένως την ημίσεια ζωή της. Υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις δοξουκυκλίνης ενδέχεται να προκληθούν.

Ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης έχει αναφερθεί ότι μειώνει την ημίσεια ζωή της δοξουκυκλίνης.

Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση:

Όταν η δοξουκυκλίνη χορηγείται λίγο πριν, κατά τη διάρκεια ή έπειτα από δόσεις ισοτρετινοΐνης, υπάρχει η πιθανότητα ενίσχυσης μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων να προκαλέσει αναστρέψιμη αύξηση της πίεσης στην ενδοκρανιακή κοιλότητα (ψευδοόγκος του εγκεφάλου). Επομένως θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση.

Τα βακτηριοστατικά φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβανομένης της δοξουκυκλίνης ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με τη βακτηριοκτόνο δράση της πενικιλίνης και των αντιβιοτικών που περιέχουν β-λακτάμη. Είναι επομένως σκόπιμο η δοξουκυκλίνη και τα αντιβιοτικά που περιέχουν β-λακτάμη να μην χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Άλλες αλληλεπιδράσεις:

Οι τετρακυκλίνες και το μεθοξυφλουράνιο όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό έχει αναφερθεί ότι καταλήγουν σε θανατηφόρο νεφρική τοξικότητα.

Η δοξουκυκλίνη έχει φανεί ότι ενισχύει την υπογλυκαιμική δράση των από του στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων σουλφονουρίας. Εάν χορηγηθεί σε συνδυασμό με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να μειώνονται οι δόσεις των σουλφονουριών.

Η δοξουκυκλίνη έχει φανεί ότι καταστέλλει τη δραστηριότητα της προθρομβίνης στο πλάσμα ενισχύοντας έτσι τη δράση των αντιπηκτικών του τύπου δικουμαρόλης. Εάν χορηγηθεί σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι παράγοντες πήξης περιλαμβανομένου του INR και, εάν απαιτείται, να μειώνονται οι δόσεις των αντιπηκτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αιμορραγικών συμβάντων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Οι τετρακυκλίνες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν κάποιες περιπτώσεις που κατέληξαν είτε σε αιμορραγία εκ διαφυγής ή σε κύηση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν καταδείξει τερατογόνες επιδράσεις. Στον άνθρωπο, η χρήση τετρακυκλινών κατά τη διάρκεια περιορισμένου αριθμού κύσεων δεν αποκάλυψε οποιαδήποτε ειδική δυσπλασία έως σήμερα.

Η χορήγηση τετρακυκλινών κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κατέληξε σε μόνιμο δυσχρωματισμό των νεογιλών δοντιών των απογόνων. Ως αποτέλεσμα, η δοξυκυκλίνη αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Χαμηλά επίπεδα τετρακυκλινών εκκρίνονται στο γάλα σε θηλάζουσες γυναίκες. Η δοξυκυκλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί από θηλάζουσες μητέρες μόνο για βραχυχρόνια χρήση. Η μακροχρόνια χρήση δοξυκυκλίνης ενδέχεται να καταλήξει σε σημαντική απορρόφηση από το θηλάζον βρέφος και επομένως δεν συνιστάται λόγω του θεωρητικού κινδύνου του δυσχρωματισμού του δοντιών και της μειωμένης οστικής ανάπτυξης του θηλάζοντος βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η δοξυκυκλίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις πιλοτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ORACEA στη ροδόχρου ακμή, 269 ασθενείς έλαβαν 40 mg ORACEA άπαξ ημερησίως και 268 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν συνολικά σε υψηλότερο ποσοστό στους ασθενείς που έλαβαν το ORACEA (13,4%) παρά σε εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (8,6%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το ORACEA, δηλ. αυτές που παρουσιάστηκαν με συχνότητα $\geq 3\%$ με το ORACEA και με συχνότητα τουλάχιστον 1% υψηλότερη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο, ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, διάρροια και υπέρταση.

Ο παρακάτω πίνακας αναγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες με το ORACEA στις πιλοτικές κλινικές δοκιμές, δηλ. ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες η συχνότητα με το ORACEA ήταν μεγαλύτερη από ό,τι η συχνότητα με το εικονικό φάρμακο (κατά $\geq 1\%$). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για αντιβιοτικά τετρακυκλίνης ως κατηγορία αναγράφονται μετά τον πίνακα. Οι κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται είναι:

Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$

Ανεπιθύμητες ενέργειες^a με το ORACEA σε πιλοτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ORACEA στη ροδόχρου ακμή:

Κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνές: Συχνότητα $\geq 1/100$, $< 1/10$
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Παραρρινοκολπίτιδα Μυκητίαση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Κοιλιακό άλγος, άνω Ξηροστομία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος
Έρευνες	Αυξημένες τιμές ASAT Αυξημένη αρτηριακή πίεση Αυξημένη LDH αίματος Αυξημένη γλυκόζη αίματος

^a Ορίζονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες η συχνότητα με το ORACEA ήταν υψηλότερη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (κατά τουλάχιστον 1%).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τετρακυκλίνες:

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Πολύ σπάνιες: Πρωκτογεννητική καντιντίαση

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Σπάνιες: Θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία

Πολύ σπάνιες: Αιμολυτική αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας.

Επίσης έχουν υπάρξει αναφορές: Αναφυλακτοειδούς πορφύρας

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες: Καφέ-μαύρος μικροσκοπικός δυσχρωματισμός ιστού θυρεοειδούς έχει αναφερθεί με μακροχρόνια χρήση τετρακυκλινών. Η λειτουργία του θυρεοειδούς είναι φυσιολογική.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Σπάνιες: Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Πολύ σπάνιες: Προβολή πηγών εμβρυϊκού κρανίου σε βρέφη.

Η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει εάν παρουσιαστούν αποδείξεις αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης. Οι καταστάσεις αυτές εξαφανίζονται ταχέως όταν διακοπεί το φάρμακο.

Καρδιακές διαταραχές:

Σπάνιες: Περικαρδίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Σπάνιες: Ναυτία, έμετος, διάρροια, ανορεξία

Πολύ σπάνιες: Γλωσσίτιδα, δυσφαγία, εντεροκολίτιδα. Οισοφαγίτιδα και εξέλκωση του οισοφάγου έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ως hyclate άλας σε μορφή καψακίου. Οι περισσότεροι από αυτούς του ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή αμέσως πριν την κατάκλιση.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: Ηπατοτοξικότητα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες και ερυθματώδες, φωτοευαισθησία δέρματος, κνίδωση

Πολύ σπάνιες: Δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειονευρωτικό οίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση συστηματικού ερυθματώδη λύκου

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Σπάνιες: Αυξημένη ουρία αίματος

Οι τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμακευτικών προϊόντων της κατηγορίας των τετρακυκλικών είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής με το ORACEA, λόγω της μειωμένης δοσολογίας και των σχετικά μειωμένων επιπέδων πλάσματος που εμπλέκονται. Ωστόσο, ο γιατρός θα πρέπει πάντα να γνωρίζει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται και θα πρέπει να παρακολουθεί αναλόγως τους ασθενείς.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Έως σήμερα δεν έχει περιγραφεί σημαντική οξεία τοξικότητα στην περίπτωση εφάπαξ από του στόματος λήψης πολλαπλών θεραπευτικών δόσεων δοξυκυκλίνης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας υπάρχει, ωστόσο, ο κίνδυνος παρεγχυματώδους ηπατικής και νεφρικής βλάβης και παγκρεατίτιδας.

Θεραπεία:

Η συνήθης δόση του ORACEA είναι λιγότερο από τη μισή των συνήθων δόσεων δοξυκυκλίνης που χρησιμοποιούνται για αντιμικροβιακή θεραπεία. Επομένως οι γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι σε πολλές περιπτώσεις υπερδοσολογίας είναι πιθανόν να δημιουργηθούν συγκεντρώσεις δοξυκυκλίνης στο αίμα εντός του θεραπευτικού εύρους για αντιμικροβιακή θεραπεία, για την οποία υπάρχει μεγάλος αριθμός δεδομένων που υποστηρίζουν την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται παρακολούθηση. Σε περιπτώσεις σημαντικής υπερδοσολογίας, η θεραπεία δοξυκυκλίνης θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να λαμβάνονται συμπτωματικά μέτρα όπως απαιτείται.

Η εντερική απορρόφηση μη απορροφημένης δοξυκυκλίνης θα πρέπει να ελαχιστοποιείται μέσω χορήγησης μαγνησίου ή αντιόξινων που περιέχουν άλας ασβεστίου ώστε να δημιουργηθούν μη απορροφήσιμα χηλικά σύμπλοκα με τη δοξυκυκλίνη. Θα πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση πλύσης στομάχου.

Η αιμοκάθαρση δεν τροποποιεί την ημίσεια ζωή της δοξυκυκλίνης και επομένως δεν θα είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση περιπτώσεων υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, Τετρακυκλίνες.
Κωδικός ATC: J01AA02.

Μηχανισμός δράσης: Η παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών βλαβών της ροδόχρου ακμής αποτελεί, εν μέρει, εκδήλωση μιας διαδικασίας που προκαλείται από ουδετερόφιλα. Η δοξυκυκλίνη έχει φανεί ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων και διάφορες προ-φλεγμονώδεις αντιδράσεις περιλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη φωσφολιπάση A2, το ενδογενές νιτρικό οξείδιο και την ιντερλευκίνη-6. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Η συγκέντρωση δοξυκυκλίνης στο πλάσμα έπειτα από χορήγηση ORACEA είναι πολύ κάτω από το επίπεδο που απαιτείται για την αναστολή μικροοργανισμών που συχνά σχετίζονται με βακτηριακές νόσους.

In vivo μικροβιολογικές μελέτες χρησιμοποιώντας παρόμοια έκθεση στη δραστική ουσία για 6 έως 18 μήνες δεν μπορούσε να καταδείξει τυχόν επίδραση στην κυρίαρχη βακτηριακή χλωρίδα έπειτα από δειγματοληψία από τη στοματική κοιλότητα, το δέρμα, την εντερική οδό και τον κόλπο. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι μακροχρόνια χρήση του ORACEA μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση ανθεκτικών εντερικών βακτηρίων, όπως τα εντεροβακτήρια και οι εντερόκοκκοι, καθώς και σε εμπλουτισμό ανθεκτικών γονιδίων.

Το ORACEA έχει αξιολογηθεί σε δύο πιλοτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες 16 εβδομάδων σε 537 ασθενείς με ροδόχρου ακμή (10 έως 40 βλατίδες και φλύκταινες, και δύο ή λιγότεροι όζοι). Και στις δύο μελέτες, η μέση μείωση στο συνολικό αριθμό φλεγμονωδών βλαβών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ORACEA από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου:

Μέση αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς έως την Εβδομάδα 16 στο συνολικό αριθμό φλεγμονωδών βλαβών:

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Εικονικό φάρμακο (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Εικονικό φάρμακο (N = 144)
Μέση (ΤΑ) αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς	-11.8 (9.8)	-5.9 (13.9)	-9.5 (9.6)	-4.3 (11.6)
Μέση διαφορά μεταξύ ομάδων (95% όρια εμπιστοσύνης)	-5.9 (-8.9, -2.9)		-5.2 (-7.7, -2.7)	
Τιμή p ^a	0.0001		< 0.0001	

^aΤιμή p για διαφορά θεραπειάς στην αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς (ANOVA)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Η δοξυκυκλίνη απορροφάται σχεδόν τελείως έπειτα από του στόματος χορήγηση. Έπειτα από του στόματος χορήγηση του ORACEA, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν 510 ng/mL έπειτα από μια εφάπαξ δόση και 600 ng/mL σε σταθερή κατάσταση (Ημέρα 7). Μέγιστα επίπεδα πλάσματος επιτεύχθηκαν γενικά σε 2 έως 3 ώρες έπειτα από τη χορήγηση. Συγχορήγηση με υψηλό σε λιπαρά, υψηλό σε πρωτεΐνη γεύμα που περιλάμβανε γαλακτοκομικά προϊόντα μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα (AUC) της δοξυκυκλίνης από το ORACEA κατά περίπου 20% και μείωσε το μέγιστο επίπεδο πλάσματος κατά 43%.

Κατανομή, μεταβολισμός και απέκκριση:

Η δέσμευση της δοξουκυκλίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι μεγαλύτερη από 90% και ο μεγάλος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 50L. Οι κύριες μεταβολικές οδοί της δοξουκυκλίνης δεν έχουν αναγνωρισθεί αλλά επαγωγείς ενζύμων μειώνουν την ημίσεια ζωή της δοξουκυκλίνης.

Η δοξουκυκλίνη απεκκρίνεται στα ούρα και τα κόπρανα ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Μεταξύ 40% και 60% μιας χορηγούμενης δόσης μπορεί να αποδοθεί στα ούρα έως 92 ώρες, και περίπου 30% στα κόπρανα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της δοξουκυκλίνης έπειτα από χορήγηση του ORACEA ήταν περίπου 21 ώρες έπειτα από μια εφάπαξ δόση και περίπου 23 ώρες σε σταθερή κατάσταση.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς:

Η ημίσεια ζωή της δοξουκυκλίνης δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με εξαιρετικά διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Η δοξουκυκλίνη δεν απεκκρίνεται σε μεγάλο βαθμό κατά την αιμοκάθαρση.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την φαρμακοκινητική της δοξουκυκλίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ζώα περιλαμβάνουν υπέρχρωση του θυρεοειδούς και σωληναριακό εκφυλισμό στους νεφρούς. Οι ενέργειες αυτές παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης 1,5 έως 2 φορές από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε το ORACEA στην προτεινόμενη δόση. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων παραμένει άγνωστη.

Η δοξουκυκλίνη δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο δραστηριότητα ούτε πειστικές αποδείξεις κλαστογενούς δραστηριότητας. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους σημειώθηκαν στην γυναίκες αυξήσεις σε καλοήθεις όγκους του μαστικού αδένου (ιναδένωμα), της μήτρας (πολύποδες) και του θυρεοειδούς (αδένωμα C-κυττάρων).

Στους αρουραίους, δόσεις δοξουκυκλίνης των 50 mg/kg/ημέρα προκάλεσαν μείωση στην ταχύτητα του σπέρματος σε ευθεία αλλά δεν επηρέασαν τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών ή τη μορφολογία του σπέρματος. Σε αυτή τη δόση η συστηματική έκθεση που παρουσιάστηκε στους αρουραίους είναι πιθανό να ήταν περίπου 4 φορές εκείνη που παρατηρείται σε ανθρώπους που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση του ORACEA. Σε δόσεις μεγαλύτερες από 50 mg/kg/ημέρα η γονιμότητα και η αναπαραγωγική απόδοση επηρεάστηκαν δυσμενώς στους αρουραίους. Μια περι/μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους αποκάλυψε όχι σημαντικές επιδράσεις σε θεραπευτικά σχετικές δόσεις. Η δοξουκυκλίνη είναι γνωστό ότι διαπερνά των πλακούντα και βιβλιογραφικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι τετρακυκλίνες μπορεί να έχουν τοξικές επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο έμβryo.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καψάκιο τύπου κελύφους

Ζελατίνη

Σιδήρου οξειδίου μέλαν

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο
Διοξείδιο τιτανίου

Μελάνες εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Σιδήρου οξείδιο μέλαν
Ινδικοκαρμίνη
Κόκκινο τροφίμων (E129)
Λαμπρό κυανό FCF
D & C κίτρινο Νο. 10

Περιεχόμενα καψακίου

Υπρομελλόζη
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1)
Κιτρικό τριαιθύλιο
Τάλκης
Υπρομελλόζη 3cP/6cP, διοξείδιο τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, σιδήρου οξείδιο κίτρινο, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, Πολυσορβικό 80
Σφαιρίδια σακχαρόζης (άμυλο αραβοσίτου, σακχαρόζη)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από αλουμίνιο/PVC/Aclar

Μέγεθος συσκευασίας: 56 καψάκια σε 4 ταινίες των 14 έκαστη
28 καψάκια σε 2 ταινίες των 14 έκαστη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GALDERMA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Λεωφ. Πεντέλης 37Α, 152 35 Βριλήσσια, Ελλάδα
Τηλ.: 210 8104190
Fax: 210 8104194

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]