

Ref.:RF1948371/22

Reg.ISP.N° F-27449/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

ORACEA DOXICICLINA 40 mg

Industria Estadounidense

ORACEA

DOXICICLINA 40 mg

Cápsulas **con microgránulos** de liberación modificada Vía oral

40 mg (DOXICICLINA)

Formula:

Cada cápsula contiene: Doxiciclina Monohidrato 41,62 mg equivalente a Doxiciclina base 40 mg

Donde:

30 mg liberación inmediata

10 mg liberación retardada

Excipientes c.s.: **Conforme a lo aprobado en el registro sanitario**

Cápsula de gelatina dura N°2 beige, agua purificada ND (no detectada).

Código ATC: J01AA02.

Indicaciones terapéuticas:

Oracea está indicado para reducir las lesiones papulo-pustulosas en pacientes adultos con rosácea facial.

Posología y Forma de Administración Posología

Posología

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

La dosis diaria es de 40 mg (1 cápsula). Uso oral.

Insuficiencia renal

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

Los estudios no han mostrado diferencia en la vida media de doxiciclina en suero en pacientes con función renal normal o con deficiencia severa. La hemodiálisis no altera la vida media de doxiciclina en suero.

Ref.:RF1948371/22

Reg.ISP.N° F-27449/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Insuficiencia hepática

Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Niños y adolescentes

Oracea está contraindicado en niños menores de 12 años.

Forma de Administración

Este medicamento debe tomarse en el transcurso de una comida, acompañado de un vaso grande de agua (200 mL).

Es importante que, después de tomar el medicamento, se deje transcurrir al menos una hora antes de recostarse o acostarse para dormir.

La omisión de estas instrucciones puede favorecer la aparición de problemas esofágicos y gastrointestinales, como efectos adversos.

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

La eficacia por encima de 16 semanas de tratamiento no ha sido establecida.

Contraindicaciones

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

Uso simultaneo con retinoides orales.

No se debe prescribir doxiciclina a los pacientes que se sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometidos a operaciones de derivación o exclusión del duodeno. Si bien, ORACEA está indicada en adultos, es importante remarcar que ORACEA no debe ser tomada por los bebés o niños, ya que puede causar decoloración permanente de los dientes o problemas con el desarrollo de los dientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Advertencias y Precauciones Especiales

Oracea contiene Doxiciclina en una formulación diseñada para obtener un nivel anti-inflamatorio en plasma, por debajo del umbral antimicrobiano. Oracea no deber ser utilizado para el tratamiento de infecciones causadas por organismos susceptibles (o que se sospecha son susceptibles) a la doxiciclina.

Se ha descrito la aparición de disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas, siendo mayor el riesgo si el medicamento se ingiere cuando el paciente está acostado o sin acompañarse de una suficiente cantidad de agua.

Aunque durante los ensayos clínicos de Oracea no se observó proliferación de microorganismos oportunistas, tales como levaduras, el tratamiento con tetraciclinas a dosis más elevadas puede ocasionar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluidos los hongos.

Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis más elevadas puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con un historial de predisposición a la proliferación de candidiasis.

Si se sospecha una sobreinfección, deben adoptarse medidas adecuadas, incluyendo la decisión de interrumpir la administración de Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado con la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como enterococos y enterobacterias.

Aunque no se ha observado durante los ensayos clínicos llevados a cabo con doxiciclina a dosis baja (40 **mg**/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

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

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

La biodisponibilidad de Doxicilina se reduce a pH elevados.

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

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

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

Oracea no debe ser administrado a bebés o niños.

Oracea no debe ser administrado durante el embarazo (ver Embarazo).

Algunos pacientes con infecciones por espiroquetas pueden experimentar una reacción de Jarisch- Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento con doxiciclina. Los pacientes deben estar seguros de que esta es una consecuencia generalmente autolimitada del tratamiento con antibióticos de las infecciones por espiroquetas

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

La impresión de la cápsula contiene laca aluminica Rojo Allura AC (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Interacciones que afectan a la doxiciclina:

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

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

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

La rifampicina, los barbitúricos, la carbamazepina, la difenilhidantoina, la primidona, la fenitoína y el abuso crónico del alcohol pueden acelerar la descomposición de la doxiciclina, por inducción enzimática en el hígado, reduciendo así su vida media. Pueden producirse por ello concentraciones subterapéuticas de doxiciclina. Por tal motivo, deben pasar por lo menos 2 horas entre cada administración.

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

Interacciones que afectan a otros medicamentos:

Uso simultáneo no recomendado:

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Otras interacciones:

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

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

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia.

Fertilidad:

La administración oral de doxiciclina en ratas afectó adversamente la fertilidad y el comportamiento reproductor.

El efecto de Oracea en la fertilidad humana es desconocido.

Embarazo:

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

La administración de tetraciclinas durante el segundo y tercer trimestre ocasiona una decoloración permanente de los dientes en el niño.

La doxiciclina no debe usarse en el embarazo.

Lactancia:

Las tetraciclinas son secretadas en la leche materna por lo tanto no debería administrarse Oracea a mujeres en período de lactancia

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ref.:RF1948371/22

Reg.ISP.N° F-27449/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

La influencia de doxiciclina sobre la capacidad de conducir y usar máquinas es nula o insignificante

Reacciones Adversas / Efectos Indeseables

Perfil de Seguridad

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

Listado de reacciones adversas

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

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$

Muy raras: $<1/10.000$

Desconocidas No puede estimarse a partir de los datos disponibles

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Clasificación Organos Y Sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Nasofaringitis Sinusitis Infección por hongos
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Desconocida'	Cefalea sinusal Hipertensión intracraneal benigna Dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea Dolor en la zona superior del abdomen Boca seca
Trastornos musculo- esqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Frecuente	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor
Exploraciones complementarias	Frecuente	ASAT (aspartato aminotransferasa) elevada Presión arterial elevada LDH en sangre (lactato deshidrogenasa) elevada. Glucosa en sangre elevada

*Hipertensión intracraneal benigna y Dolor de cabeza (frecuencia desconocida) fue reportada durante vigilancia post-comercialización.

Reacciones Adversas:

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

Infecciones e infestaciones:

Muy raras: Candidiasis anogenital.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros: Trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia.

Muy raros: Anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Trastornos endocrinos:

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

Ref.:RF1948371/22

Reg.ISP.N° F-27449/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Trastornos del sistema nervioso:

Raros: Hipertensión intracraneal benigna

Muy raros: Abombamiento de la fontanela en los bebés

Debe interrumpirse el tratamiento si aparece evidencia de una elevación de la presión intracraneal. Estos trastornos desaparecieron rápidamente cuando se interrumpió la administración del fármaco.

Trastornos cardíacos:

Raros: Pericarditis

Trastornos gastrointestinales:

Raros: Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia

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

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Hepatotoxicidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Frecuencia desconocida: foto-onicolise

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raros: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico

Trastornos renales y urinarios:

Raros: Aumento de la urea sanguínea.

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

Ref.:RF1948371/22

Reg.ISP.N° F-27449/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Sobredosificación

Síntomas:

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

Tratamiento:

La dosis habitual de Oracea es inferior a la mitad de las dosis habituales de doxiciclina utilizadas para el tratamiento antimicrobiano. Por consiguiente, los médicos deben saber que es probable que, en muchos casos de sobredosis da lugar a concentraciones sanguíneas de doxiciclina comprendidas dentro del intervalo terapéutico para el tratamiento antimicrobiano, para las que existe gran cantidad de datos que respaldan la seguridad del medicamento. En estos casos se recomienda la observación. En casos de sobredosis significativa, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con doxiciclina y deben adoptarse las medidas sintomáticas que sean necesarias.

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

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

Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-666612247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-664814658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Propiedades Farmacológicas:

Mecanismo de acción:

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Efectos farmacodinámicos:

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

Los estudios microbiológicos in vivo, utilizando exposiciones similares al principio activo durante 6 a 18 meses, no pudieron demostrar electo alguno sobre la flora bacteriana dominante muestreada en la cavidad oral, en la piel, en el tubo digestivo y en la vagina.

No obstante, no se puede excluir que el uso a largo plazo de Oracea no pueda provocar la aparición de bacterias intestinales resistentes tales como Enterobacteriáceas y enterococos, así como el enriquecimiento de los genes de resistencia.

Eficacia y Seguridad Clínica:

Oracea se ha estudiado en dos ensayos pivótales aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 16 semanas de duración, en 537 pacientes con rosácea (10 a 40 pápulas y pústulas, y dos nódulos o menos).

En ambos ensayos, la reducción media del recuento total de lesiones inflamatorias fue significativamente mayor en el grupo de Oracea que en el grupo del placebo.

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Propiedades FarmacocinéticasAbsorción:

La doxiciclina se absorbe casi por completo tras la administración oral.

Después de la administración oral de Oracea, la media de las concentraciones plasmáticas máximas fue de 510 ng/mL tras una dosis única y de 600ng/mL en el estado estacionario (día 7). Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan por lo general a las 2 o 3 horas después de la administración

La coadministración con una comida con alto contenido en grasa y en proteínas, que incluya productos lácteos, reduce la biodisponibilidad (AUC) de la doxiciclina de Oracea en un 20% aproximadamente, y reduce el nivel plasmático máximo en un 43%.

Distribución, Metabolismo y Eliminación:

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

No se han identificado las principales vías metabólicas de la doxiciclina, pero los inductores enzimáticos reducen la vida media de la doxiciclina.

La doxiciclina se excreta en la orina y en las heces en forma de principio activo sin modificar. Al cabo de 92 horas, entre el 40% y el 60% de una dosis administrada puede detectarse en la orina, y aproximadamente el 30% en las heces.

La vida media de eliminación terminal de la doxiciclina, tras la administración de Oracea,

fue de aproximadamente 21 hs después de una sola dosis, y de aproximadamente 23 hs en estado estacionario.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

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

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

Ref.:RF1948371/22

Reg.ISP.N° F-27449/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En ratas, dosis de 50 **mg**/kg/día de doxiciclina provocaron una reducción de la velocidad del espermatozoides en línea recta, pero no afectaron a la fertilidad masculina ni femenina, ni a la morfología del espermatozoides.

A esta dosis, la exposición sistémica experimentada por las ratas fue aproximadamente 4 veces mayor a la observada con la dosis recomendada de Oracea en el hombre.

A dosis superiores a 50 **mg**/kg/día, la fertilidad y el comportamiento reproductor se vieron afectados adversamente en ratas.

Un estudio de toxicidad perinatal y postnatal en ratas no relevó ningún efecto significativo a dosis terapéuticamente relevantes. Se sabe que la doxiciclina atraviesa la placenta, y los datos publicados indican que las tetraciclinas pueden tener efectos tóxicos sobre el feto en desarrollo.

Modo de conservación

Almacenar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su envase original y protegido de la luz.

Presentaciones

Conforme a lo aprobado en el registro sanitario cápsulas.

Puede ser que NO todas las presentaciones se comercialicen en su país.

Ref.:RF1948371/22

Reg.ISP.N° F-27449/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ORACEA CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg (DOXICICLINA)**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por: Conforme a lo aprobado en el registro sanitario Acondicionado por: Conforme a lo aprobado en el registro sanitario

Argentina: Importado y distribuido por Galderma Argentina S.A. Otto Krause 4650, localidad Área de Promoción del Triángulo, Partido de Malvinas Argentinas, Bs. As. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57241. Directora Técnica: Maria Eugenia Schiatti- Farmacéutica. CCDS v2

Chile: Importado por Conforme a lo aprobado en el registro sanitario. Distribuido por Conforme a lo aprobado en el registro sanitario. Venta bajo receta simple. Mayor información en www.ispch.cl