

ANEXO I

**LISTA DO NOME, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO
DO MEDICAMENTO, DO(S) REQUERENTE(S) TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA	40 mg	Cápsula de libertação modificada	Oral
Finlândia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA	40 mg	Cápsula de libertação prolongada	Oral
Alemanha		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA	40 mg	Cápsula de libertação prolongada	Oral
Irlanda		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA ¹	40 mg	Cápsula de libertação modificada	Oral
Itália		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA	40 mg	Cápsula de libertação prolongada	Oral
Luxemburgo		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA	40 mg	Cápsula de libertação prolongada	Oral
Países Baixos		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA ²	40 mg	Cápsula de libertação prolongada	Oral
Suécia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA	40 mg	Cápsula de libertação modificada	Oral

¹ Nome pendente de aprovação

² Nome pendente de aprovação

Reino Unido		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Alemanha	ORACEA	40 mg	Cápsula de libertação prolongada	Oral
-------------	--	--	--------	-------	----------------------------------	------

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO
INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE ORACEA

A rosácea é uma doença cutânea crónica bem conhecida, frequentemente caracterizada por remissões e exacerbações que afectam principalmente a face e causam problemas psicológicos significativos, para além do desconforto físico. O tratamento de rosácea destina-se, principalmente, a reduzir as lesões pápulo-pustulares, sendo as componentes eritema e telangiectasia de alívio difícil. Os únicos tratamentos que actualmente se encontram amplamente autorizados na UE são terapêuticas tópicas que contêm metronidazol ou ácido azelaico, que requerem a administração duas vezes ao dia e podem originar efeitos adversos locais, tais como a irritação da pele ou a exacerbação da rosácea. A doxiciclina, geralmente numa dose de 100-200 mg por dia, tem sido amplamente utilizada na prática clínica para o tratamento de várias doenças infecciosas, há mais de 25 anos, existindo um perfil de segurança bem documentado. De acordo com várias orientações internacionais, a doxiciclina é também habitualmente recomendada para o tratamento de rosácea, apesar de apenas se encontrar aprovada em poucos países da UE; em consequência, a utilização não conforme de doxiciclina é bastante comum na prática clínica para tratamentos de longa duração (meses até vários anos) de *acne vulgaris*, com dosagens em geral superiores (100 mg por dia) à dosagem proposta para o Oracea (40 mg por dia). Este facto provavelmente origina um risco mais elevado de reacções adversas tais como o desenvolvimento de resistência na microflora comensal. Assim, o presente pedido relativo a Oracea (doxiciclina 40 mg comprimidos) não está relacionado com uma Nova Entidade Química, mas destina-se a desenvolver uma formulação concebida para a administração oral uma vez por dia que possa proporcionar concentrações plasmáticas de doxiciclina em equilíbrio ao nível anti-inflamatório, mas não ao nível antimicrobiano.

O procedimento foi remetido ao CHMP, que levantou várias questões através de uma Lista de Perguntas e uma Lista de Questões Pendentes subsequente, as quais foram abordadas pelo Requerente.

O CHMP considera que a segurança de doxiciclina (100-200 mg por dia) foi estabelecida ao longo de várias décadas de utilização clínica, proporcionando uma garantia da tolerância da dose mais baixa de Oracea. Os estudos clínicos demonstraram que não existem EA graves relacionados com o tratamento e que a tolerância parece não ser afectada pelo sexo, pela idade ou pela gravidade da doença. Em contraste com doses mais elevadas antimicrobianas de doxiciclina, que podem conduzir ao desenvolvimento de resistência e crescimento oportunista exacerbado, a experiência de ensaios clínicos a longo prazo de doxiciclina 40 mg/dia confirma a boa tolerância à doxiciclina, a este nível de dosagem, durante tratamentos prolongados. A experiência pós-comercialização não identificou quaisquer novas preocupações relativas à segurança. Em geral, estima-se que, desde a sua autorização, mais de 400 000 prescrições de Oracea foram adquiridas em farmácias nos EUA, até Novembro de 2007, e a experiência pós-comercialização não identificou novas preocupações relativas à segurança.

No que respeita à eficácia, o Requerente demonstrou a eficácia clínica de Oracea como monoterapia na redução da contagem de lesões pápulo-pustulares, por meio de dois estudos de Fase III aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo, que incluíram mais de 530 doentes. Ambos os estudos demonstraram a superioridade significativa de Oracea em comparação com o placebo. Uma vez que não foram conduzidos estudos formais de resposta à dose, os dados de Fase III foram analisados para investigar a existência de uma relação entre a dose e a eficácia. O requerente concluiu que doses em mg/kg mais elevadas conduziam a concentrações plasmáticas mais elevadas, mas que não resultavam num aumento de eficácia clínica, e que a dose anti-inflamatória de doxiciclina (formulação de 40 mg) conduzia à máxima eficácia anti-inflamatória no tratamento de rosácea. Adicionalmente, os resultados preliminares de um estudo que comparou Oracea (40 mg de doxiciclina) com 100 mg de doxiciclina uma vez por dia, ambos em associação com metronidazol tópico, suportam a hipótese de não inferioridade do regime de dosagem de Oracea. Desde que a indicação proposta espelhe o parâmetro de avaliação final primário nos estudos fundamentais, tal como é actualmente sugerido, o CHMP considerou que a eficácia poderá considerar-se suficientemente demonstrada nas populações presentemente estudadas, nos estudos de fase 3 submetidos.

O Requerente respondeu à preocupação de que não tinha sido fornecido um estudo comparativo, argumentando que um ensaio clínico controlado utilizando uma substância activa de comparação, tal como doxiciclina sistémica, não era requerido, uma vez que o programa de desenvolvimento se encontrava alinhado com várias orientações ICH, CPMP/ICH/291/95 e CPMP/ICH/135/95, as quais não exigem uma substância activa de comparação, bem como com a orientação E10 para a escolha do grupo de controlo em ensaios clínicos (CPMP/ICH/364/96), que suporta a utilização de um grupo de controlo com placebo como sendo a forma mais apropriada sempre que ética e praticamente exequível. O Requerente considerou que, no caso de Oracea, os estudos comparativos com outros tratamentos activos não eram nem práticos, nem justificados. Adicionalmente, não existe um medicamento de comparação bem caracterizado, visto que muito poucos países da UE têm a indicação rosácea aprovada para a doxiciclina (100 mg por dia), constituindo desafios adicionais de estudar dois medicamentos não aprovados (100 mg de doxiciclina e Oracea) num único ensaio clínico. No entanto, foram conduzidos estudos para avaliar a eficácia e a segurança de Oracea em associação com um tratamento activo, como o metronidazol, que demonstraram que Oracea, administrado como tratamento adjuvante ao metronidazol, é bastante superior a este fármaco utilizado isoladamente e que não existe uma diferença na eficácia entre as doses baixa e elevada de doxiciclina. O CHMP concordou com as orientações ICH, afirmando que uma substância activa de comparação não é requerida caso seja ética e praticamente exequível a utilização de um placebo no grupo de controlo. A indicação rosácea, tal como definida nos critérios de inclusão no estudo, foi considerada como estando de acordo com estes critérios. Em consequência, o CHMP considerou que a eficácia clínica de Oracea foi demonstrada de forma suficiente nos dois estudos de fase 3 controlados com placebo, ficando esta questão resolvida.

Em relação ao risco de indução de resistência, o Requerente forneceu dados de vários estudos que demonstravam que a dose de 100 mg de doxiciclina conduz ao surgimento marcado de estirpes resistentes na microflora oral e intestinal. Seis estudos abordaram a questão do desenvolvimento de resistência com a dose baixa de doxiciclina (40 mg por dia), concentrando-se sobre os efeitos na microflora intestinal, subgingival e da saliva e na flora da pele. Um estudo em dupla ocultação controlado com placebo realizado por Walker *et al.*, 2005, que investigou o efeito de 20 mg de doxiciclina *bid*, não revelou quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre o grupo activo e o grupo de placebo em termos do aparecimento de bactérias resistentes à doxiciclina ou multiresistentes em amostras fecais ou vaginais. No que respeita à exposição de bactérias à doxiciclina no local-alvo, o Requerente fez referência a várias publicações que afirmam que as concentrações resultantes de fármaco activo a nível antibacteriano serão muito baixas, originando um risco muito baixo de pressão para a resistência. Na sequência da administração da formulação de libertação modificada de 40 mg de doxiciclina, as concentrações máximas excretadas de doxiciclina serão entre os 0,03 e os 0,16 mg/l em todos os mecanismos de excreção. A ligação da doxiciclina às proteínas plasmáticas, do tecido epidérmico e das fezes tem de ser tida em conta, uma vez que apenas a fracção livre (10%) de doxiciclina tem actividade antibacteriana após a administração oral de 40 mg de doxiciclina. O Requerente apresentou igualmente dados de seis estudos controlados com placebo conduzidos em mais de 400 doentes que não demonstraram evidência de aumento na resistência na flora microbiana do tracto gastrointestinal (fezes), da vagina, da pele, da saliva ou da placa dentária após tratamento de longo prazo com doxiciclina 40 mg/dia durante 6 a 18 meses, resultados que estão alinhados com as investigações farmacocinéticas de exposição do local-alvo. Com base nestas observações, é cientificamente razoável concluir que o efeito de uma dose baixa de doxiciclina sobre a flora residente normal, incluindo *E. Coli*, enterococos, estafilococos e estreptococos, é praticamente inexistente, bem como concluir que o risco de indução do desenvolvimento de resistência é negligenciável.

O CHMP reconhece que os estudos e os dados farmacocinéticos disponíveis indicam que Oracea (40 mg diários de doxiciclina) tem menor probabilidade de induzir resistência na comunidade microbiana normal que 100 mg diários de doxiciclina, pelo que não considera que esta questão constitua uma objecção importante que deva impedir uma aprovação do medicamento. No entanto, um conhecimento aumentado dos efeitos ecológicos da administração a longo prazo de uma dose baixa de

doxiciclina é extremamente desejável, tendo-se solicitado ao Requerente que se compromettesse a submeter um protocolo para um estudo clínico pós-comercialização bem concebido que investigue o surgimento de resistência em grupos de bactérias relevantes do tracto intestinal e do tracto respiratório superior, a ser validado, bem como que conduza um estudo em conformidade no prazo de 3 meses após a aprovação. Os dados resultantes desse estudo devem ser fornecidos às autoridades competentes nacionais relevantes para avaliação. Solicitou-se igualmente ao Requerente que reflectisse as informações sobre esta questão nas secções 4.4 e 5.1 do RCM.

Por fim, o CHMP reconheceu também a dificuldade da subdivisão dos doentes com rosácea em diferentes subgrupos, uma vez que os diferentes subtipos apresentam frequentemente sintomas sobrepostos, e reconheceu que Oracea se destina ao tratamento das pápulas e pústulas e não ao tratamento de rosácea como um todo ou ao tratamento de um subtipo específico de rosácea. O CHMP ficou também satisfeito com a explicação dada acerca dos critérios de exclusão do número de nódulos, visto que não se reivindica qualquer efeito sobre os nódulos na indicação proposta. No que respeita ao eritema, o CHMP considerou que, apesar da ausência de evidências de um efeito positivo sobre o eritema, não existem indicações de qualquer risco de agravamento do eritema durante a terapia com Oracea. Além disso, o CHMP concluiu que apesar de a eficácia de doxiciclina 40 mg por dia não ter sido demonstrada em doentes com rosácea ocular, os dados da literatura, em combinação com os resultados dos dois estudos controlados com placebo submetidos, não são indicadores de preocupações de segurança específicas para este subgrupo. O CHMP propôs a alteração da secção 4.4 do RCM, de forma a minimizar o risco de sonegar o tratamento a doentes com rosácea ocular. O CHMP considerou também que a sondagem mencionada pelo Requerente, demonstrando que as lesões pápulo-pustulares são facilmente reconhecidas e classificadas pelos dermatologistas, proporcionando uma medição tanto qualitativa como quantitativa, era relevante, pelo que a indicação actualmente proposta foi considerada clinicamente aplicável e prática.

Em conclusão, o CHMP considera que a eficácia de Oracea na redução de lesões pápulo-pustulares em doentes adultos com rosácea facial foi suficientemente demonstrada. A extensa experiência clínica do tratamento de longa duração com doxiciclina a doses mais elevadas (100-200 mg por dia), bem como o facto de que todos os estudos de fase 3 indicam que Oracea é bem tolerado e demonstra um perfil de segurança comparável ao placebo foi considerada tranquilizadora. No entanto, os estudos submetidos respeitantes à ausência de risco de selecção de resistência a antibióticos na comunidade microbiana normal não foram considerados suficientemente convincentes devido às limitações das metodologias utilizadas. Em consequência, o CHMP solicitou ao Requerente que se compromettesse a executar um estudo de pós-comercialização apropriado de forma a melhor caracterizar o risco de surgimento de resistência na microflora intestinal e do tracto respiratório superior associado à utilização de longo prazo de Oracea. O âmbito, o desenho e os parâmetros de avaliação final do estudo devem estar alinhados com ensaios semelhantes publicados na literatura, e o protocolo do estudo deverá ser validado por e submetido à Autoridade Competente Nacional do Estado-Membro de Referência, nos três meses seguintes à aprovação. O Requerente deverá completar este estudo e enviar um relatório, num período de tempo razoável (p. ex. 2 anos), a partir da data da aprovação. Foi igualmente solicitado ao Requerente que revisse o RCM do Oracea, nas secções 4.4 e 5.1, devido à inexistência de experiência em doentes com rosácea ocular, tal como se pode ver na Informação sobre o Medicamento revista adoptada.

Na avaliação do benefício/risco de Oracea, a situação actual de um número limitado de opções de tratamento para a rosácea foi tida em consideração, bem como o facto de que se espera que o Oracea proporcione uma alternativa às orientações internacionais que recomendam o uso não conforme de doxiciclina (ou de outros derivados da tetraciclina) para o tratamento de rosácea, com a redução associada do risco de eventos adversos. Desta forma, o CHMP considera que os benefícios da comercialização de um medicamento sistémico como Oracea para a presente indicação são superiores ao risco de efeitos potencialmente prejudiciais relacionados com o desenvolvimento de resistência e considera assim que a relação de benefício-risco é positiva.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que:

- O CHMP considera que a eficácia de Oracea na redução de lesões pápulo-pustulares em doentes adultos com rosácea facial foi suficientemente demonstrada,

- O CHMP considera que Oracea é bem tolerado e está satisfeito com o perfil de segurança quando em conjugação com o comprometimento de executar um estudo pós-comercialização tal como estabelecido no Anexo IV e a revisão do Resumo das Características do Medicamento, tal como estabelecido no Anexo III,

- O CHMP considera que os benefícios da comercialização de um medicamento sistémico como Oracea para a presente indicação são superiores ao risco de efeitos potencialmente prejudiciais relacionados com o desenvolvimento de resistência e considera assim que a relação de benefício-risco é positiva,

o CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Oracea. As condições da Autorização de Introdução no Mercado são estabelecidas no Anexo IV.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO**

A. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 40 mg de doxiciclina (sob a forma de monodrato).

Excipiente: Cada cápsula dura contém 102–150 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de libertação modificada

Cápsula bege, tamanho n.º 2, com a inscrição “CGPI 40”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ORACEA está indicado para reduzir lesões pápulo-pustulares em doentes adultos com rosácea facial.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos, incluindo idosos:

A dose diária é de 40 mg (1 cápsula). A cápsula deve ser tomada de manhã com um volume de água adequado, a fim de diminuir o risco de irritação e ulceração esofágica (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser avaliados após 6 semanas e, caso os efeitos não sejam visíveis, deve ponderar-se a interrupção do tratamento. Nos ensaios clínicos, os doentes foram tratados durante 16 semanas. Após descontinuação do tratamento, as lesões tenderam a reaparecer após 4 semanas de acompanhamento. Recomenda-se, portanto, que os doentes sejam avaliados 4 semanas após a interrupção do tratamento.

Disfunção renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com disfunção renal.

Disfunção hepática

ORACEA deve ser administrado com precaução em doentes com disfunção hepática ou em doentes que estejam a tomar medicamentos potencialmente hepatotóxicos (ver secção 4.4)

Crianças e adolescentes

A doxiciclina está contra-indicada em crianças com idade inferior a 12 anos (ver secção 4.3).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa, a outras tetraciclinas ou a qualquer dos excipientes.

Lactentes e crianças até aos 12 anos.

No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.6).

A doxiciclina não deve ser prescrita a doentes que tenham, ou suspeitem ter, acloridria ou que tenham sido submetidos a cirurgia com *bypass* ou exclusão duodenal.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

ORACEA contém doxiciclina numa formulação concebida para originar concentrações plasmáticas abaixo do limiar antimicrobiano. ORACEA não deve ser usado para tratar infecções causadas por organismos susceptíveis (ou suspeitos de serem susceptíveis) à doxiciclina.

As formas de dosagem sólidas das tetraciclinas podem causar irritação e ulceração esofágica. Para evitar a irritação e ulceração esofágica, é necessário tomar líquidos apropriados (água) com este medicamento (ver secção 4.2). ORACEA deve ser deglutido quando o doente estiver sentado com as costas direitas ou de pé.

Durante os estudos clínicos com ORACEA, não se observou crescimento excessivo de microrganismos oportunistas como as leveduras. No entanto, o tratamento com tetraciclinas em doses mais elevadas pode causar um crescimento excessivo de microrganismos não susceptíveis, incluindo fungos. Embora tal não tenha sido observado durante os ensaios clínicos com ORACEA, a utilização de doses mais elevadas de tetraciclinas pode aumentar a incidência de candidíase vaginal. ORACEA deve ser usado com precaução em doentes com antecedentes de predisposição para uma exacerbação de candidíases. Caso se suspeite de superinfecção, devem ser tomadas medidas apropriadas, inclusive ponderar a descontinuação do tratamento com ORACEA.

O tratamento com doses mais elevadas de tetraciclinas está associado ao aparecimento de bactérias intestinais resistentes, tais como enterococos e enterobactérias. Embora não tenha sido observado durante os estudos clínicos com doses baixas de doxiciclina (40 mg/dia), o risco do desenvolvimento de resistência na microflora normal não pode ser excluído em doentes tratados com ORACEA.

As concentrações de doxiciclina no sangue dos doentes tratados com ORACEA são inferiores às de doentes tratados com formulações antimicrobianas convencionais de doxiciclina. Contudo, uma vez que não existem dados que demonstrem a segurança destas doses baixas em doentes com disfunção hepática, ORACEA deve ser administrado com precaução em doentes com disfunção hepática ou em doentes que estejam a tomar medicamentos potencialmente hepatotóxicos. A acção antianabolizante das tetraciclinas pode causar um aumento da ureia no sangue (BUN). Os estudos realizados até à data indicam que tal não ocorre com o uso de doxiciclina em doentes com função renal diminuída.

Devem ser adoptadas precauções no tratamento de doentes com miastenia grave, que poderão correr o risco de piorar o seu estado clínico.

Todos os doentes que receberem doxiciclina, incluindo ORACEA, devem ser aconselhados a evitar o excesso de exposição solar ou de luz ultravioleta artificial enquanto estiverem a tomar doxiciclina e a interromperem o tratamento em caso de fototoxicidade (por exemplo, erupção cutânea, etc.). Deve utilizar-se um protector solar ou um ecrã total. O tratamento deve cessar ao primeiro sinal de fotossensibilidade.

Em comum com o uso de medicamentos antimicrobianos em geral, o tratamento com doxiciclina envolve o risco de desenvolvimento de colite pseudomembranosa. Caso surja diarreia durante o

tratamento com ORACEA, deve prever-se a possibilidade de colite pseudomembranosa e instituir tratamento apropriado. Isto poderá incluir a descontinuação da doxiciclina e a instituição de antibioterapia específica. Os agentes que inibem a peristaltia não devem ser utilizados nesta situação.

ORACEA não deve ser usado em doentes com manifestações oculares de rosácea (tais como rosácea ocular e/ou blefarite/meibomianite), devido à insuficiência de dados sobre a sua eficácia e segurança nesta população. Se estas manifestações ocorrerem durante o tratamento, Oracea deve ser descontinuado, devendo o doente consultar um oftalmologista.

Nos seres humanos, o uso de tetraciclina durante o desenvolvimento dentário pode causar descoloração permanente dos dentes (amarelados-acinzentados-acastanhados). Esta reacção é mais comum durante o uso prolongado do medicamento, mas foi descrita na sequência de períodos curtos repetidos. Foi também relatada a hipoplasia do esmalte. À semelhança de outras tetraciclina, a doxiciclina forma um complexo de cálcio estável em qualquer tecido osteogénico. Observou-se uma redução do crescimento da fíbula em bebés prematuros aos quais foi oralmente administrada tetraciclina em doses de 25 mg/kg de 6 em 6 horas. Demonstrou-se que esta reacção é reversível quando se suspende a administração do medicamento.

Caso ocorra uma reacção grave de hipersensibilidade aguda (anafilaxia), o tratamento com ORACEA deve ser imediatamente interrompido e adoptadas as habituais medidas de emergência (por exemplo, administração de anti-histamínicos, corticosteróides, simpaticomiméticos e, se necessário, respiração artificial).

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, deficiente absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

As recomendações que se seguem relativas às potenciais interacções entre a doxiciclina e outros medicamentos baseiam-se mais na experiência com as doses superiores geralmente usadas em formulações antimicrobianas de doxiciclina do que na experiência com ORACEA. No entanto, actualmente, os dados existentes são insuficientes para garantir que as interacções descritas para doses de doxiciclina mais elevadas não ocorram com ORACEA.

Interações que afectam a doxiciclina:

A absorção de doxiciclina a partir do tracto gastrointestinal pode ser inibida por iões bivalentes ou trivalentes como o alumínio, o zinco, o cálcio (existente, por exemplo, no leite, nos lacticínios e em sumos de frutos que contêm cálcio), pelo magnésio (existente nos antiácidos) ou por preparações com ferro, carvão activado, colestiramina, quelatos de bismuto e sucralfato. Por conseguinte, tais medicamentos ou alimentos devem ser tomados decorridas 2 a 3 horas após a ingestão de doxiciclina.

Os medicamentos que aumentam o pH gástrico podem reduzir a absorção de doxiciclina, pelo que devem ser tomados pelo menos 2 horas após a doxiciclina.

O quinapril pode reduzir a absorção de doxiciclina, devido ao elevado teor de magnésio dos comprimidos de quinapril.

A rifampicina, os barbituratos, a carbamazepina, a difenil-hidantoína, a primidona, a fenitoína e o alcoolismo crónico podem acelerar a decomposição da doxiciclina devido à indução enzimática no fígado, reduzindo assim a sua semivida. Isto pode originar concentrações subterapêuticas de doxiciclina.

Foi descrito que o uso concomitante de ciclosporina reduz a semivida da doxiciclina.

Interações que afectam outros medicamentos:

Uso concomitante não recomendado:

Se a doxiciclina for administrada pouco depois, durante ou após tratamentos com isotretinoína, existe a possibilidade de potenciação entre os medicamentos, com consequente aumento reversível da tensão intracraniana (*pseudotumor cerebri*). Deve, por isso, evitar-se a sua administração concomitante.

Os medicamentos bacteriostáticos que contêm doxiciclina podem interferir com a acção bactericida da penicilina e de antibióticos beta-lactâmicos. É, pois, de evitar a associação de doxiciclina e de antibióticos beta-lactâmicos.

Outras formas de interacção:

Foi referido que a administração concomitante de tetraciclina e metoxiflurano causa toxicidade renal de consequências fatais.

Foi demonstrado que a doxiciclina potencia o efeito hipoglicémico dos agentes antidiabéticos orais de sulfonilureia. Se a doxiciclina for administrada com estes medicamentos, os níveis de glucose no sangue devem ser monitorizados e as doses de sulfonilureias reduzidas, se necessário.

Foi demonstrado que a doxiciclina diminui a actividade da protrombina plasmática, potenciando assim o efeito de anticoagulantes do tipo do dicumarol. Em caso de terapêutica concomitante com estes agentes, os parâmetros de coagulação, incluindo o INR, devem ser monitorizados e poderá ser necessário reduzir as doses de anticoagulantes. É necessário ter presente a possibilidade de um risco acrescido de eventos hemorrágicos.

O uso concomitante de tetraciclina e contraceptivos orais resultou, nalguns casos, em hemorragia intermenstrual ou gravidez.

4.6 Gravidez e aleitamento

Os estudos realizados em animais não demonstraram teratogenicidade. Em seres humanos, o uso de tetraciclina durante um número reduzido de gravidezes não revelou, até à data, qualquer malformação específica.

A administração de tetraciclina durante o segundo e o terceiro trimestres causa a descoloração permanente da dentição temporária dos descendentes. Por conseguinte, a doxiciclina está contraindicada no segundo e no terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.3).

As tetraciclina são secretadas em baixas doses no leite materno. A doxiciclina só pode ser usada a curto prazo por lactantes. O uso prolongado de doxiciclina pode originar níveis significativos de absorção pelo lactente, não sendo, portanto, recomendado devido ao risco teórico de descoloração dentária e redução do crescimento ósseo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da doxiciclina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos fundamentais controlados por placebo sobre a acção de ORACEA no tratamento da rosácea, 269 doentes foram tratados com 40 mg de ORACEA uma vez por dia e 268 doentes foram tratados com placebo durante 16 semanas. A incidência de reacções adversas gastrointestinais foi maior em doentes tratados com ORACEA (13,4%) do que nos doentes que receberam placebo (8,6%). As reacções adversas mais frequentemente referidas nos doentes tratados com ORACEA, isto é, aquelas que ocorreram com frequência $\geq 3\%$ nos indivíduos tratados com ORACEA e com frequência pelo

menos 1% superior à registada nos indivíduos que receberam placebo, foram nasofaringite, diarreia e hipertensão.

O quadro abaixo apresenta as reacções adversas resultantes da administração de ORACEA nos ensaios clínicos fundamentais, isto é, aquelas cuja frequência nos doentes tratados com ORACEA foi superior à registada nos doentes que receberam placebo (em $\geq 1\%$).

As reacções adversas notificadas para a classe dos antibióticos à base de tetraciclinas são apresentadas no quadro seguinte. As categorias de frequência utilizadas são:

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

Pouco frequentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$

Muito raras: $< 1/10.000$

Reacções adversas^a nos estudos fundamentais controlados por placebo sobre a acção de ORACEA no tratamento da rosácea:

Classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA	Frequentes: Frequência $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infecções e infestações	Nasofaringite Sinusite Infecção fúngica
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia sinusal
Vasculopatias	Hipertensão
Doenças gastrointestinais	Diarreia Dor abdominal, superior Boca seca
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor
Exames complementares de diagnóstico	ASAT aumentada Aumento da pressão arterial Aumento da LDH no sangue Aumento da glucose sanguínea

^a Definidas como eventos adversos cuja frequência nos doentes tratados com ORACEA foi superior à registada nos doentes que receberam placebo (em pelo menos mais 1%)

Foram observadas as seguintes reacções adversas em doentes aos quais foram administradas tetraciclinas:

Infecções e infestações:

Muito raras: Candidíase anogenital

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Raras: Trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia

Muito raras: Anemia hemolítica

Doenças do sistema imunitário

Raras: Reacções de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia

Foram também referidos casos de: Púrpura anafilactóide

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Muito raras: Foram referidos casos de descoloração microscópica acastanhada ou preta do tecido da tiróide com o uso prolongado de tetraciclina. A tiróide apresenta função normal.

Doenças do sistema nervoso:

Raras: Hipertensão intracraniana benigna

Muito raras: Abaulamento da fontanela em lactentes

Deve suspender-se o tratamento se houver sinais de aumento da tensão intracraniana. Estes problemas desaparecem rapidamente quando se suspende a administração do fármaco.

Cardiopatias:

Raras: Pericardite

Doenças gastrintestinais:

Raras: Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia

Muito raras: Glossite, disfagia, enterocolite. Os casos de esofagite e de ulceração esofágica referidos ocorreram com maior frequência em doentes aos quais o sal de hiclato foi administrado sob a forma de cápsula. Na maior parte dos casos, estes doentes tomaram o medicamento imediatamente antes de irem para a cama.

Afecções hepatobiliares:

Raras: Hepatotoxicidade

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raras: Erupções máculo-papulares e exantema eritematoso, fotossensibilidade da pele, urticária

Muito raras: Dermatite exfoliativa, edema angioneurótico

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito raras: Exacerbação de lúpus eritematoso sistémico

Doenças renais e urinárias:

Raras: Aumento da ureia no sangue.

A ocorrência de reacções adversas típicas da classe das tetraciclina é menos provável durante o tratamento com ORACEA, devido à dosagem reduzida e aos níveis plasmáticos relativamente baixos do medicamento. No entanto, o médico deve ter sempre presente a possibilidade de ocorrerem eventos adversos e deve, por isso, vigiar adequadamente os doentes.

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

Até à data, não foram descritos casos de toxicidade aguda significativa relacionados com a toma única, por via oral, de um múltiplo das doses terapêuticas de doxiciclina. Contudo, em caso de sobredosagem, existe o risco de lesões do parênquima hepático e renal e de pancreatite.

Tratamento:

A dose usual de ORACEA é inferior a metade das doses usuais de doxiciclina utilizadas na terapêutica antimicrobiana. Por conseguinte, os médicos devem ter presente que, em muitos casos, a sobredosagem pode produzir concentrações sanguíneas de doxiciclina que estão dentro do intervalo terapêutico para o tratamento antimicrobiano, para o qual existem muitos dados que comprovam a segurança do medicamento. Nestes casos, recomenda-se vigilância. Em casos de sobredosagem significativa, o tratamento com doxiciclina deve ser imediatamente interrompido e adoptadas as medidas necessárias para o tratamento sintomático.

Deve minimizar-se a absorção intestinal da doxiciclina não absorvida mediante a administração de antiácidos com sais de magnésio ou de cálcio, a fim de produzir quelatos de doxiciclina não absorvíveis. É também possível recorrer a lavagem gástrica.

A diálise não altera a semivida da doxiciclina sérica, pelo que não teria vantagem no tratamento de casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, Tetraciclina. Código ATC: J01AA02.

Mecanismo de acção: A fisiopatologia das lesões inflamatórias da rosácea é, em parte, uma manifestação de um processo mediado por neutrófilos. Demonstrou-se que a doxiciclina inibe a actividade dos neutrófilos e diversas reacções pró-inflamatórias, incluindo as que estão associadas à fosfolipase A₂, ao óxido nítrico endógeno e à interleucina-6. Desconhece-se o significado clínico destas observações.

A concentração plasmática de doxiciclina após a administração de ORACEA é bastante inferior ao valor necessário para inibir os microrganismos geralmente associados a doenças de origem bacteriana.

Os estudos microbiológicos realizados *in vivo*, utilizando um nível de exposição similar à substância activa durante 6 a 18 meses, não demonstraram a existência de qualquer efeito sobre a flora bacteriana dominante de amostras colhidas a partir da cavidade oral, pele, tracto intestinal e vagina. No entanto, não se pode excluir a possibilidade de o uso prolongado de Oracea originar o aparecimento de bactérias intestinais resistentes como *Enterobacteriaceae* e enterococos, assim como a multiplicação de genes resistentes.

ORACEA foi avaliado em dois estudos fundamentais, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo e com a duração de 16 semanas em 537 doentes com rosácea (com 10 a 40 pápulas e pústulas e dois ou mais nódulos). Em ambos os estudos, a redução média do número total de lesões inflamatórias no grupo que tomou ORACEA foi significativamente superior à do grupo que recebeu placebo:

Varição média do número total de lesões inflamatórias entre a situação inicial e a 16.^a semana:

	Estudo 1		Estudo 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Varição média (DP) em relação à situação inicial	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Diferença média entre os grupos (limites de confiança de 95%)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
Valor de p^a	0,0001		< 0,0001	

^a Valor de p para a diferença do tratamento na variação em relação à situação inicial (ANOVA)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

A doxiciclina é absorvida na quase totalidade após administração oral. Após a administração oral de ORACEA, a média das concentrações plasmáticas máximas foi de 510 ng/ml após uma única dose e de 600 ng/ml no equilíbrio (Dia 7). As concentrações plasmáticas máximas foram geralmente atingidas 2 a 3 horas após a administração. A administração de ORACEA em simultâneo com uma refeição com alto teor de lípidos e proteínas, incluindo laticínios, reduziu em cerca de 20% a biodisponibilidade (ASC) da doxiciclina presente em ORACEA e reduziu em 43% a concentração plasmática máxima.

Distribuição, metabolismo e eliminação:

A doxiciclina liga-se em mais de 90% a proteínas plasmáticas e tem um volume de distribuição aparente de 50 l. As principais vias metabólicas da doxiciclina ainda não foram identificadas, mas os indutores enzimáticos diminuem a semivida da doxiciclina.

A doxiciclina é excretada na urina e nas fezes na forma da substância activa inalterada. Entre 40% e 60% da dose administrada pode ser detectada na urina após 92 horas, e aproximadamente 30% nas fezes. A semivida terminal ou de eliminação da doxiciclina após administração de ORACEA foi de aproximadamente 21 h após uma única dose e de aproximadamente 23 h no equilíbrio.

Farmacocinética em populações especiais:

A semivida da doxiciclina não sofre alteração significativa em doentes com função renal gravemente afectada. A doxiciclina não é eliminada em quantidades significativas durante a hemodiálise.

Não existem dados sobre a farmacocinética da doxiciclina em doentes com disfunção hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Entre as reacções adversas observadas em estudos de dose repetida realizados em animais, incluem-se a hiperpigmentação da tiróide e a degeneração tubular dos rins. Estes efeitos foram observados para níveis de exposição 1,5 a 2 vezes superiores aos observados em seres humanos aos quais ORACEA foi administrado na dose indicada. Desconhece-se o significado clínico destas observações.

A doxiciclina não demonstrou actividade mutagénica nem revelou provas convincentes de actividade clastogénica. Num estudo de carcinogenicidade em ratos, registou-se um aumento do número de tumores benignos da glândula mamária (fibroadenoma), do útero (pólipo) e da tiróide (adenoma das células C) nas fêmeas.

Em ratos, doses de doxiciclina de 50 mg/kg/dia causaram um decréscimo da velocidade em linha recta dos espermatozóides, mas não afectaram a fertilidade masculina ou feminina nem a morfologia dos espermatozóides. Nesta dose, a exposição sistémica experimentada pelos ratos pode ter sido cerca de 4 vezes superior à observada em seres humanos que tomaram a dose recomendada de ORACEA. Para doses superiores a 50 mg/kg/dia, a fertilidade e a capacidade reprodutora foram negativamente afectadas em ratos. Um estudo de toxicidade peri/pós-natal realizado em ratos não revelou efeitos significativos para as doses terapeuticamente relevantes. Sabe-se que a doxiciclina atravessa a placenta. Os dados existentes na literatura indicam que as tetraciclina podem ter efeitos tóxicos no desenvolvimento do feto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Invólucro da cápsula

Gelatina
Óxido de ferro negro
Óxido de ferro vermelho
Óxido de ferro amarelo
Dióxido de titânio

Tintas de impressão

Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro
Laca de alumínio Indigo Carmine
Laca de alumínio Allura Red AC
Laca de alumínio Brilliant Blue FCF
Laca de alumínio D&C Yellow No. 10
Opacode Black S-1-8115
Opacode Black S-1-8114

Conteúdo da cápsula

Hipromelose
Copolímero do ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)
Citrato de trietilo
Talco
Opadry bege YS-1-17274-A (hipromelose 3cP/6cP, dióxido de titânio, macrogol 400, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, polissorbato 80)
Esferas de açúcar (amido de milho, sacarose)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/PVC/Aclar

Tamanho da embalagem: 56 cápsulas em 4 fitas contentoras de 14 cada

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

B. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORACEA 40 mg cápsulas de liberação modificada
Doxiciclina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de doxiciclina (sob a forma de monodrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também sacarose
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Engolir as cápsulas intactas, sem as esmagar ou mastigar. Tomar com água.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DE ALUMÍNIO/PVC/ACLAR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORACEA 40 mg cápsulas de liberação modificada
Doxiciclina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

C. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada
Doxiciclina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é ORACEA e para que é utilizado
2. Antes de tomar ORACEA
3. Como tomar ORACEA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ORACEA
6. Outras informações

1. O QUE É ORACEA E PARA QUE É UTILIZADO

ORACEA é um medicamento para adultos que visa reduzir as pápulas ou inchaços vermelhos na face causadas por uma doença chamada “rosácea”.

2. ANTES DE TOMAR ORACEA

Não tome ORACEA

- Se tem alergia (hipersensibilidade) a qualquer medicamento da família das tetraciclinas, incluindo a doxiciclina e a minociclina, ou a qualquer outro componente de ORACEA (ver secção 6.)
- Se estiver grávida, não deve utilizar ORACEA a partir do 4.º mês, porque pode ser prejudicial ao bebé em gestação. Caso suspeite, ou confirme, que ficou grávida durante o período em que tomou ORACEA, contacte imediatamente o seu médico.
- Se tiver uma doença que provoque a ausência de ácido no estômago (acloridria) ou se foi submetido a cirurgia da parte superior do tracto digestivo (designado duodeno).

ORACEA não deve ser tomado por lactentes ou por crianças com menos de 12 anos, pois pode causar descoloração permanente dos dentes ou problemas de desenvolvimento dentário.

Tome especial cuidado com ORACEA

Informe o seu médico

- Se tiver doenças do fígado
- Se tiver antecedentes de predisposição para uma exacerbação de candidíases ou se tiver actualmente uma infecção oral ou vaginal causada por fungos ou leveduras
- Se sofrer de uma doença muscular chamada “miastenia grave”
- Se tiver colite
- Se sofrer de irritação e ulceração esofágica
- Se tiver um tipo rosácea que afecta os olhos
- Se estiver sujeito a exposições cutâneas a luz solar forte ou a luz artificial, porque as queimaduras solares podem ser mais graves nalgumas pessoas que tomam doxiciclina.

Deve utilizar um protector solar ou um ecrã total para reduzir o risco de queimaduras solares e deve deixar de tomar ORACEA se a sua pele apresentar queimaduras solares.

Tomar com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

ORACEA pode não actuar devidamente se for tomado em conjunto com outros medicamentos.

Informe o seu médico de todos os medicamentos que está a tomar ou que planeia vir a tomar durante o tratamento com ORACEA.

- ORACEA não deve ser tomado em simultâneo com o medicamento isotretinoína, devido ao risco de aumento da pressão intracraniana. A isotretinoína é prescrita a doentes com casos graves de acne.
- Não tome antiácidos, complexos multivitamínicos ou outros produtos que contenham cálcio (tais como leite, lacticínios e sumos de frutos com cálcio), alumínio, magnésio (incluindo comprimidos de quinapril, que são prescritos para a pressão arterial elevada), ferro ou bismuto, colestiramina, carvão activado ou sucralfato antes de decorrido um período de 2 a 3 horas após ter tomado ORACEA. Estes medicamentos podem reduzir a eficácia de ORACEA se forem tomados ao mesmo tempo.
- Outros tratamentos para úlceras ou acidez gástrica também podem reduzir a eficácia de ORACEA e não devem ser tomados antes de decorrido um período mínimo de 2 horas após ter tomado ORACEA.
- Se estiver a tomar anticoagulantes, o seu médico poderá ter de alterar a dose do seu medicamento anticoagulante.
- Se estiver a fazer certos tratamentos para a diabetes, o seu médico poderá ter de verificar se a dose do seu tratamento da diabetes tem de ser alterada.
- Existe a possibilidade de ORACEA reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, deixando de impedir a gravidez.
- ORACEA pode reduzir a eficácia de certos antibióticos, incluindo as penicilinas.
- A administração de barbituratos (comprimidos para dormir ou analgésicos de acção rápida), rifampicina (tuberculose), carbamazepina (epilepsia), difenil-hidantoína e fenitoína (convulsões cerebrais), primidona (anticonvulsivo) ou ciclosporina (transplante de órgãos) pode reduzir o período em que ORACEA permanece activo no corpo.
- Utilizar ORACEA com o anestésico geral metoxifluorano pode causar lesões renais graves.

Tomar ORACEA com alimentos e bebidas

Tome sempre ORACEA com volumes adequados de água para engolir a cápsula, pois assim diminuirá o risco de irritação ou úlcera da garganta ou do esófago.

Não tome leite nem lacticínios com ORACEA, pois estes produtos contêm cálcio, que pode reduzir a eficácia de ORACEA. Respeite um período de 2 a 3 horas após a sua dose diária de ORACEA, antes de beber ou comer lacticínios.

Gravidez e aleitamento

ORACEA não deve ser tomado *durante a gravidez, porque pode causar descoloração permanente dos dentes ao bebé em gestação.*

ORACEA não deve ser tomado durante longos períodos por mulheres em fase de aleitamento, pois pode causar descoloração dos dentes e redução do crescimento ósseo no lactente.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de ORACEA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

Informações importantes sobre alguns componentes de ORACEA

ORACEA contém açúcar (sacarose). Se o médico o informou de que apresenta intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR ORACEA

Tome sempre ORACEA de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Deve tomar uma cápsula de ORACEA todos os dias de manhã. Engula a cápsula sem mastigar. Deve tomar ORACEA com um copo cheio de água, sentado ou de pé, para evitar irritar a garganta.

Se tomar mais ORACEA do que deveria

Se tomar uma dose excessiva de ORACEA, existe o risco de causar lesões no fígado, rins ou pâncreas.

Se tomou mais cápsulas de ORACEA do que deveria ter tomado, consulte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar ORACEA

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma cápsula que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar ORACEA

Deve continuar a tomar ORACEA até que o seu médico lhe diga para parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, ORACEA pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários mais frequentes

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com maior frequência (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100) durante o tratamento com ORACEA:

- Inflamação do nariz e da garganta
- Inflamação dos seios nasais
- Infecção fúngica
- Ansiedade
- Cefaleia sinusal
- Pressão arterial alta ou aumentada
- Diarreia
- Dor na parte superior do abdómen
- Boca seca
- Dor nas costas
- Dor
- Alterações nos valores de algumas análises de sangue (teor de glucose no sangue ou testes da função hepática).

Efeitos secundários raros

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer raramente (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000) durante o tratamento com medicamentos das classes a que ORACEA pertence (as tetraciclinas):

- Reacção alérgica (hipersensibilidade) em todo o corpo*
- Alterações no número ou tipo de certas células do sangue
- Aumento da pressão intracraniana
- Inflamação da membrana que envolve o coração
- Náuseas, vómitos, anorexia
- Lesões do fígado
- Exantemas ou urticária
- Reacção anormal da pele à luz solar
- Aumento do nível de ureia no sangue

Efeitos secundários muito raros

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer muito raramente (afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000) durante o tratamento com medicamentos das classes a que ORACEA pertence (as tetraciclinas):

- Reacção alérgica que provoque inchaço dos olhos, dos lábios ou da língua *
- Infecção por leveduras em torno do ânus ou dos órgãos genitais
- Lesões dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica)
- Inflamação da língua
- Dificuldade em engolir
- Inflamação dos intestinos
- Inflamação ou ulceração do esófago
- Inflamação da pele que cause descamação
- Agravamento de uma doença do sistema imunitário chamada lúpus eritematoso sistémico (LES)

* Informe imediatamente o seu médico ou dirija-se às Urgências se apresentar efeitos secundários tais como inchaço da face, lábios, língua e garganta, dificuldade em respirar, urticária ou picadas na pele e nos olhos ou ritmo cardíaco acelerado (palpitações) e sensação de desmaio. Estes efeitos podem ser sintomas de uma reacção alérgica grave (hipersensibilidade).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ORACEA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize ORACEA após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos blisters após o número do lote. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de ORACEA

A substância activa é a doxiciclina. Cada cápsula contém 40 mg de doxiciclina (sob a forma de monodrato).

Os outros componentes são:

Hipromelose, copolímero do ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), citrato de trietilo, talco, Opadry bege YS-1-17274-A (hipromelose 3cP/6cP, dióxido de titânio, macrogol 400, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, polissorbato 80), esferas de açúcar (amido de milho, sacarose).

Cápsulas: gelatina, óxido de ferro negro, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio

Tintas de impressão: shellac, propilenoglicol, óxido de ferro negro, laca de alumínio Indigo Carmine, laca de alumínio Allura Red AC, laca de alumínio Brilliant Blue FCF, laca de alumínio D&C Yellow no. 10, Opacode Black S-1-8115, Opacode Black S-1-8114.

Qual o aspecto de ORACEA e conteúdo da embalagem

ORACEA é uma Cápsula de libertação modificada.

As cápsulas são de cor bege e apresentam a inscrição “CGPI 40”.

Cada embalagem contém 56 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

O fabricante responsável pela libertação do lote é o seguinte:

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

Este medicamento está autorizado nos Estados-Membros da EEA sob as seguintes designações:

SE - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

UK - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

DE - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

IE - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

AT - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

FI - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

LU - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

NL - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

IT - ORACEA 40 mg cápsulas de libertação modificada

Este folheto foi aprovado pela última vez em

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Competentes Nacionais, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

O Requerente deverá conduzir um estudo microbiológico pós-comercialização de forma a melhor caracterizar o risco de surgimento de resistência na microflora intestinal e do tracto respiratório superior associado à utilização de longo prazo de Oracea, e comprometer-se a submeter um protocolo de estudo nos 3 meses subsequentes à aprovação. O âmbito, o desenho e os parâmetros de avaliação final devem estar alinhados com ensaios semelhantes publicados na literatura. O Requerente deverá ainda comprometer-se a completar este estudo e enviar um relatório, num período de tempo razoável (p. ex. 2 anos), a partir da data da aprovação.