



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº - 12870

BUENOS AIRES, 17 NOV 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012272-16-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ORACEA / DOXICICLINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA, DOXICICLINA (COMO MONOHIDRATO) 40 mg; aprobada por Certificado Nº 57.241.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Handwritten signatures and initials on the left margin.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° -12870

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ORACEA / DOXICICLINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA, DOXICICLINA (COMO MONOHIDRATO) 40 mg; aprobada por Certificado N° 57.241 y Disposición N° 5423/13, propiedad de la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 61 a 93, para los prospectos y de fojas 46 a 60, para la información para el paciente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

-12870

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5423/13 los prospectos autorizados por las fojas 61 a 71 y la información para el paciente autorizada por las fojas 46 a 50, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

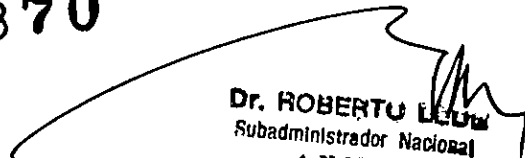
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.241 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012272-16-8

DISPOSICIÓN N° =12870

Jfs


Dr. ROBERTO LEW
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**128.70** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.241 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ORACEA / DOXICICLINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA, DOXICICLINA (COMO MONOHIDRATO) 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5423/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-023828-12-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5423/13.	Prospectos de fs. 61 a 93, corresponde desglosar de fs. 61 a 71. Información para el paciente de fs. 46 a 60, corresponde desglosar de fs. 46 a 50.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten initials and marks: "UP", "M", and a large signature.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 57.241 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
mes de..... **17 NOV 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-012272-16-8

DISPOSICIÓN N°

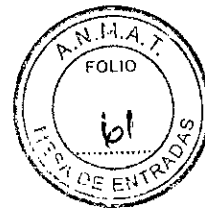
Jfs

-12870


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

=12870



Prospecto para el médico

Industria Estadounidense

17 NOV 2016
Venta bajo receta archivada

ORACEA
DOXICICLINA 40mg

Cápsulas de liberación modificada

Vía oral

Formula:

Cada capsula contiene:
Doxiciclina 40 mg (como monohidrato).

Excipientes:

Hipromelosa 2910 3,06mg; Copolímero de ácido metacrilico Tipo C 15,82 mg; Citrato de trietilo 1,89 mg; Talco 4,69 mg; Opadry beigeYS-1-17274 1,49 mg; Esferas de azúcar malla 30/35 163,43 mg.

Cápsula de gelatina dura N° 2 beige 62 mg, agua purificada ND (no detectada).

Código ATC: J01AA02.

Indicaciones terapéuticas:

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

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

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

La importancia clínica de estos hallagos es desconocida.

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 efecto 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 largo plazo de Oracea no pueda provocar la aparición de bacterias intestinales resistentes tales como Enteróbacteriáceas y enterococos, así como el enriquecimiento de los genes de resistencia.

m

ORIGINAL - 12870



Oracea se ha estudiado en dos ensayos pivotales aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 16 semanas de duración, en 537 pacientes con rosácea (10 a 40 pápulas y pustulas, 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	

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

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 50L. 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 21h después de una sola dosis, y de aproximadamente 23 h en estado estacionario.

M

ORIGINAL



Farmacocinética en poblaciones especiales:

La vida media de la doxiciclina no se 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.

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 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 carcinogenia en ratas se observo 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 50mg/kg/día de doxiciclina provocaron una reducción de la velocidad del esperma en línea recta, pero no afectaron a la fertilidad masculina ni femenina, ni a la morfología del esperma.

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 50mg/kg/día, la fertilidad y el comportamiento reproductor se vieron afectados adversamente en ratas.

Un estudio de toxicidad perinatal y postnatal en ratas no relevo 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.

Posología y forma de administración

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

La dosis diaria es de 40mg (1 capsula).La capsula debe tomarse por la mañana, con una cantidad suficiente de agua para reducir el riesgo de irritación y de ulceración esofágica.

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. 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.

Insuficiencia renal

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

AS

ORIGINAL

12870



Insuficiencia hepática

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

Niños y adolescentes

Doxiciclina está contraindicada en niños menores de 12 años.

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 sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometido a operaciones de derivación o exclusión del duodeno.

Advertencias y Precauciones Especiales

Oracea contiene doxiciclina en una formulación diseñada para inducir niveles plasmáticos inferiores al umbral antimicrobiano.

Oracea no debe utilizarse para tratar infecciones provocadas por organismos sensibles (o presuntamente sensibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de las tetraciclinas pueden provocar irritación y ulceración esofágica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, hay que tomar líquidos adecuados (agua) con este medicamento (Ver Posología y Forma de Administración).

Los pacientes deben ingerir Oracea de pie o sentados en posición erguida.

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 (40mg/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

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.

AS

ORIGINAL

1287



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 pseudomembranosa 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 pseudomembranosa, 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 ocular 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.

El uso de tetraciclinas en humanos durante el desarrollo dentario puede provocar una decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-pardo). Esta reacción es mas 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 administro tetraciclina oral a dosis de 25mg/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 antihistaminicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, respiración artificial).

Oracea no debe ser administrado a bebes o niños.

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

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

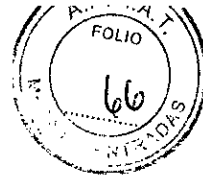
Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

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

PS

ORIGINAL

=12870



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.

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 difenilhidantoína, 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 (pseudotumour 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.

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 potenciar deprimir la actividad protrombínica plasmática, potenciando así el efecto de los anticoagulantes de tipo dicumarol. Si se administra en

RS

ORIGINAL



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.

Las tetraciclinas, utilizadas de forma concurrente con anticonceptivos orales, han provocado, en pocos casos, metrorragia intermenstrual o embarazo.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia.

Fertilidad:

La administración oral de doxiciclina a 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 de leche de los hijos.

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 lactación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones Adversas / Efectos Indeseables

Efectos Indeseables

En los ensayos pivotaes controlados con placebo de Oracea en la rosácea, se trató a 269 pacientes con Oracea 40mg 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 $\geq 3\%$ y con una frecuencia de al menos un 1% más elevada que con placebo, fueron nasofaringitis, diarrea e hipertensión.

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 $\geq 1\%$). Las reacciones adversas notificadas con antibióticos de la familia de las tetraciclinas se enumeran después de la tabla. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

RS

SCHIATTI MARIA EUGENIA
Co-Directora Técnica
CALDERON ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

-12870



Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$
Raras: $\geq 1/10.100$ a $<1/1.000$
Muy raras: $<1/10.000$
Desconocidas No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación Órganos y Sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Nasofaringitis Sinusitis Infección por hongos
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea sinusal
	Desconocida*	Hipertensión intracraneal benigna Dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea Dolor en la zona superior del abdomen Boca seca
Trastornos musculoesqueléticos, 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 deshidrogenada) 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:

ms

ORIGINAL

-12870



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

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.

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 cardiacos:

Raros: Pericarditis

Trastornos gastrointestinales:

Raros: Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia

Muy raros: Glositis, disfagia, enterocolitis. Se ha notificado esofagitis y ulceración esofágica con mas frecuencia en pacientes a los cuales se ha administrado la sal de hiclato en forma de capsula. 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.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raros: Exacerbación del lupus eritematoso generalizado

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 medico debe ser consciente siempre de la posibilidad de incidencia de eventos adversos, y debe controlar a los pacientes en consecuencia.

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.

PS

ORIGINAL

12870



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 sérica 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) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Modo de conservación

Conservar a temperatura ambiente en el envase original para proteger el producto de la luz.

Presentación

14, 28 y 56 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions LLC, 1100 Enterprise Drive, Winchester, KY, 40391, EEUU.

Acondicionado por:

Spirig Pharma AG, Froschackerstrasse 6, 4622 Egerkingen, Switzerland

Argentina: importado y distribuido por Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Centro Industrial Garín, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57241

Directora Técnica: María Laura Franco - Farmacéutica. Fecha de la última revisión:

Chile: importado y distribuido por Galderma Chile Laboratorios Ltda.

Colombia: Importado y distribuido por Galderma de Colombia S.A., Bogotá D.C.

Registro sanitario N° INVIMA 2015M-0016283

RS

ORIGINAL

12890



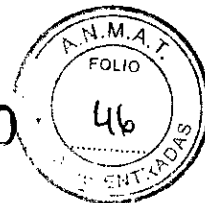
Ecuador: Distribuido por QUIFATEX S.A., Quito, Av. 10 de agosto 10640 y Manuel Zambrano Tel (593) 2 2477400 Registro sanitario: XXXX

Venezuela: Importado y distribuido por Laboratorios Galderma Venezuela S.A. - RIF J-30475613-5. Farmacéutico patrocinante Dra. Dubraska Horvat. Registrado por el MPSS bajo el N° EF XX.XXXXX- CPE.

m

ORIGINAL

-12870



Información para el Paciente

Industria Estadounidense

Venta bajo receta archivada

ORACEA
DOXICICLINA 40mg

Cápsulas de liberación modificada

Vía oral

Formula:

Cada capsula contiene:
Doxiciclina 40 mg (como monohidrato).

Excipientes:

Hipromelosa 2910 3,06mg; Copolímero de ácido metacrilico Tipo C 15,82 mg; Citrato de trietilo 1,89 mg; Talco 4,69 mg; Opadry beigeYS-1-17274 1,49 mg; Esferas de azúcar malla 30/35 163,43 mg. Cápsula de gelatina dura N° 2 beige 62 mg, agua purificada ND (no detectada).

Lea atentamente la totalidad de este prospecto antes de empezar a utilizar este medicamento

- Conserve este prospecto. Podría tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra pregunta, dirijase a su médico o farmacéutico.
- Esta medicina se le ha prescrito a usted. No la facilite a otras personas. Puede causarles un perjuicio, incluso si los síntomas de estas personas coinciden con los suyos.
- Si alguno de los efectos secundarios se agrava u observa algún efecto secundario no indicado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto encontrará:

1. Qué es Oracea y para qué sirve
2. Antes de tomar Oracea
3. Cómo tomar Oracea
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Oracea
6. Información adicional

1. Qué es Oracea y para qué sirve

ORACEA es un medicamento que se utiliza en adultos para reducir los granos o bultos rojos de la cara causados por una enfermedad llamada rosácea.

2. Antes de tomar Oracea

No tome ORACEA

- si es alérgico (hipersensible) a cualquier medicamento de la familia de las tetraciclinas, incluyendo doxiciclina o minociclina, o a cualquiera de los demás componentes de la Fórmula de ORACEA.
- si está embarazada. Si sospecha o se entera de que está embarazada mientras toma ORACEA, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- en combinación con retinoides (fármacos utilizados en el tratamiento de ciertas trastornos de la piel como el acné severo) administrados por vía oral
- si usted tiene una condición que causa la ausencia de ácido en el estómago (Aclorhidria) o si usted ha tenido una cirugía en la parte superior del intestino (llamada duodeno).

ORACEA no debe ser tomada por los bebés o niños menores de 12 años, ya que puede causar decoloración permanente de los dientes o problemas con el desarrollo de los dientes.

ORIGINAL

12870



Tenga especial cuidado con ORACEA

Informe a su médico

- si tiene una enfermedad del hígado
- si tiene una historia de predisposición a tener candidiasis o actualmente padece una infección, oral o vaginal, por hongos o levaduras
- si sufre de la enfermedad muscular llamada miastenia gravis
- si sufre de colitis
- si sufre de irritación o ulceración del esófago
- si tiene el tipo de rosácea que afecta a los ojos
- si expone su piel a la luz solar intensa o a la luz artificial, porque en algunas personas que toman doxiciclina, pueden tener quemaduras solares más graves. Debe utilizar un protector solar o bloqueador solar para reducir el riesgo de quemaduras solares y debe dejar de usar ORACEA si su piel empieza a quemarse por el sol.

Uso de otros medicamentos

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o recientemente ha tomado cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

ORACEA y ciertos otros medicamentos puede que no actúen adecuadamente si se administran a la vez. Dígale a su médico acerca de los medicamentos que está tomando o piensa tomar durante el tratamiento con ORACEA.

- ORACEA no debe ser utilizado al mismo tiempo que la medicina isotretinoína oral, debido al riesgo de aumento de la presión en el cerebro. La isotretinoína se receta a los pacientes con acné grave.
- No tome antiácidos, multivitaminas u otros productos que contengan calcio (tales como leche y productos lácteos y jugos de fruta que contienen calcio), aluminio, magnesio (incluyendo comprimidos de quinapril, los cuales se toman para la presión arterial alta), hierro o bismuto o colestiramina, carbón activado o sucralfato hasta 2 a 3 horas después de tomar ORACEA. Estos medicamentos pueden reducir la eficacia de ORACEA si se toman al mismo tiempo.
- Otros tratamientos para las úlceras o acidez estomacal también pueden reducir la eficacia de ORACEA y no deben ser tomados hasta por lo menos 2 horas después de ORACEA.
- Si usted está tomando anticoagulantes, el médico puede necesitar ajustar la dosis de los mismos.
- Si usted está tomando ciertos medicamentos para la diabetes, puede que su médico tenga que considerar si debe cambiar la dosis de ese medicamento para la diabetes.
- Existe la posibilidad de que ORACEA reduzca la eficacia de los anticonceptivos orales, provocando un embarazo.
- ORACEA puede hacer que algunos antibióticos, incluidas las penicilinas, sean menos eficaces.
- El uso de barbitúricos (comprimidos para dormir o analgésicos de corta duración), rifampicina (tuberculosis), carbamazepina (epilepsia), difenilhidantoína y fenitoína (ataques cerebrales), primidona (anticonvulsivante) o ciclosporina (transplante de órgano) pueden reducir el tiempo que ORACEA permanece activo en su organismo. Por tal motivo, deben pasar por lo menos 2 horas entre cada administración.
- La utilización de ORACEA con el anestésico general metoxiflurano puede causar daños graves en los riñones.

Toma de ORACEA con los alimentos y bebidas

Tome ORACEA siempre con una cantidad suficiente de agua para que trague bien la cápsula, ya que esto reduce el riesgo de irritación o úlcera en la garganta o esófago.

No tome leche ni productos lácteos, al mismo tiempo que ORACEA ya que estos productos contienen calcio, que puede reducir la eficacia de ORACEA. Dejar pasar de 2 a 3 horas después de tomar su dosis diaria de ORACEA antes de beber o comer productos lácteos.

Embarazo y lactancia

ORACEA no debe utilizarse durante el embarazo, ya que puede causar decoloración permanente de los dientes en el feto.

ORACEA no debe utilizarse por madres en período de lactancia,

M

ORIGINAL

2270



Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

ORACEA no tiene influencia, o es insignificante, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de ORACEA

ORACEA contiene azúcar (sacarosa). Si su médico le ha informado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

La tinta utilizada para imprimir en la cápsula contiene laca de aluminio rojo Allura AC (E129), que puede producir reacciones alérgicas.

3. Cómo tomar Oracea

Siempre tome ORACEA como su médico se lo indico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Debe tomar una cápsula ORACEA cada día, por la mañana. Trague la cápsula entera y no la mastique.

Debe tomar la cápsula de ORACEA con un vaso lleno de agua, mientras está sentado o de pie, para evitar cualquier irritación de la garganta.

Si toma más ORACEA de lo que debiera

Si se toma una sobredosificación de ORACEA, existe un riesgo de daño en el hígado, riñones o páncreas.

Si toma más cápsulas de ORACEA de las que debiera, consulte a su médico inmediatamente.

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) 4962-6666/ 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ (011) 4658-7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó tomar ORACEA

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar ORACEA

Debe continuar tomando ORACEA hasta que su médico le indique que lo interrumpa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, ORACEA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con frecuencia (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) durante el tratamiento con ORACEA:

- Inflamación de la nariz y la garganta
- Sinusitis (inflamación de los senos paranasales)
- Infección por hongos
- Ansiedad
- Dolor de cabeza por sinusitis
- Hipertensión o aumento de la presión arterial
- Diarrea
- Dolor en la parte superior del abdomen
- Boca seca
- Dolor de espalda
- Dolor
- Cambios en algún parámetro en el análisis de sangre (cantidad de glucosa en la sangre o análisis de la función hepática).

M

ORIGINAL

-12870



- **Efectos adversos de frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir durante el tratamiento con ORACEA:

- Aumento de la presión en el cerebro
- Dolor de cabeza

Efectos adversos raros

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir raramente (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes) durante el tratamiento con el tipo de medicamentos a los que pertenece ORACEA (las tetraciclinas):

- Reacción alérgica (hipersensibilidad) en cualquier lugar del cuerpo *
- Cambios en el número o tipo de ciertas células de la sangre
- Aumento de la presión en el cerebro
- Inflamación de la membrana que rodea el corazón
- Náuseas, vómitos, anorexia
- Daños en el hígado
- Erupción en la piel o urticaria
- Reacción anormal de la piel a la luz solar
- Aumento del nivel de urea en la sangre

Efectos adversos muy raros

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir muy raramente (afectan a menos de 1 de cada 10.000) durante el tratamiento con el tipo de medicamentos a los que pertenece ORACEA (las tetraciclinas):

- Reacción alérgica que causa inflamación de los ojos, los labios o la lengua *
- Infección por levaduras alrededor del ano o genitales
- Alteraciones en los glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- Inflamación de la lengua
- Dificultad al tragar
- Inflamación del intestino
- Inflamación o ulceración de la garganta
- Inflamación de la piel que produce descamación
- Empeoramiento de la enfermedad del sistema inmunológico conocido como lupus eritematoso sistémico (LES)

* Informe a su médico inmediatamente o acuda a la guardia médica si sufre efectos secundarios tales como hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, dificultad para respirar, urticaria o picazón en la piel y los ojos, o latidos rápidos del corazón (palpitaciones) y sensación de desmayo. Estos efectos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

5. Cómo conservar ORACEA

Conservar a temperatura ambiente en el envase original para protegerlo de la luz.

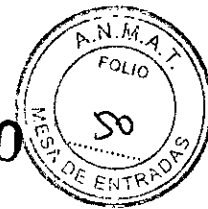
No utilice ORACEA después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y blíster. La fecha de vencimiento es el último día de ese mes.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

M

ORIGINAL

12870



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6. Información adicional

Presentación: 14, 28 y 56 cápsulas.

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions LLC, 1100 Enterprise Drive, Winchester, KY, 40391, EEUU.

Acondicionado por:

Spirig Pharma AG, Froschackerstrasse 6, 4622 Egerkingen, Switzerland

Argentina: importado y distribuido por Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Centro Industrial Garín, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57241

Directora Técnica: María Laura Franco - Farmacéutica. Fecha de la última revisión:

Chile: importado y distribuido por Galderma Chile Laboratorios Ltda.

Colombia: Importado y distribuido por Galderma de Colombia S.A., Bogotá D.C.

Registro sanitario N° INVIMA 2015M-0016283

Ecuador: Distribuido por QUIFATEX S.A., Quito, Av. 10 de agosto 10640 y Manuel Zambrano Tel (593) 2 2477400 Registro sanitario: XXXX

Venezuela: Importado y distribuido por Laboratorios Galderma Venezuela S.A. - RIF J-30475613-5. Farmacéutico patrocinante Dra. Dubraska Horvat. Registrado por el MPSS bajo el N° EF XX.XXXXX-CPE.

M

SCHIATTI MARIA EUGENIA
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.