

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efracea 40 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 40 mg di doxiciclina (come monoidrato).

Eccipienti con effetti noti: 102-150 mg di saccarosio e 26,6-29,4 µg di Rosso Allura AC - lacca alluminio (E129).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato

Capsula di colore beige, misura N. 2, recante l'indicazione "GLD 40".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Efracea è indicato per la riduzione delle lesioni papulo-pustolose nei pazienti adulti con rosacea facciale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, compresi gli anziani:

Uso orale

La dose giornaliera è di 40 mg (1 capsula). Può essere assunto in monoterapia o come parte di un trattamento combinato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale.

Pazienti con compromissione epatica

Efracea deve essere somministrato con cautela nei pazienti con danno epatico o in quelli che assumono medicinali potenzialmente epatotossici (vedere paragrafo 4.4)

Popolazione pediatrica

Efracea è controindicato nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

La capsula deve essere assunta al mattino, a stomaco vuoto, preferibilmente almeno un'ora prima oppure 2 ore dopo il pasto.

La capsula deve essere assunta con un adeguato quantitativo di acqua al fine di ridurre il rischio di irritazione e ulcera esofagea (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere valutati dopo 6 settimane e, in assenza di risultati, si deve considerare l'eventualità di sospendere il trattamento. Negli studi clinici i pazienti sono stati trattati per 16 settimane. Alla sospensione del trattamento, le lesioni tendevano a riapparire alla visita di follow-up a 4 settimane. Si raccomanda pertanto di rivalutare i pazienti 4 settimane dopo la sospensione del trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre tetracicline o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Neonati e bambini fino a 12 anni di età.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Somministrazione concomitante di retinoidi orali (vedere paragrafo 4.5).

Non si deve prescrivere doxiciclina ai pazienti con acloridria accertata o sospetta, o che hanno subito un intervento chirurgico di bypass o esclusione del duodeno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Efracea contiene doxiciclina in una formulazione ideata per produrre livelli plasmatici anti-infiammatori al di sotto della soglia antimicrobica. Efracea non deve essere utilizzato per il trattamento delle infezioni causate da organismi sensibili (o sospettati di esserlo) alla doxiciclina.

Le forme solide di dosaggio delle tetracicline possono provocare irritazione e ulcera esofagea. Onde evitare irritazione e ulcera esofagea, assumere il medicinale con un quantitativo adeguato di fluidi (acqua) (vedere paragrafo 4.2). Efracea deve essere ingerito in posizione seduta eretta o in piedi.

Anche se non è stata notata alcuna proliferazione di microrganismi opportunisti, come lieviti, durante gli studi clinici con Efracea, terapie a base di tetracicline a dosi più elevate possono portare alla proliferazione di microrganismi non sensibili, inclusi i miceti. Sebbene non osservato negli studi clinici con Efracea, l'uso di tetracicline a dosi più elevate può aumentare l'incidenza di candidiasi vaginale. Efracea deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di predisposizione alla proliferazione di candidiasi. Qualora si sospetti una superinfezione, adottare misure appropriate, compresa la considerazione di sospendere Efracea.

Il trattamento con dosi più elevate di tetracicline è associato alla comparsa di batteri intestinali resistenti, quali enterococchi ed enterobatteri. Sebbene non osservato durante gli studi clinici con la doxiciclina a basse dosi (40 mg/die), nei

pazienti trattati con Efracea non è possibile escludere il rischio di sviluppo di resistenza nella normale microflora.

I livelli ematici di doxiciclina nei pazienti trattati con Efracea sono inferiori rispetto a quelli trattati con formulazioni antimicrobiche convenzionali di doxiciclina. Tuttavia, dal momento che non ci sono dati di sicurezza relativi all'uso di questa dose più bassa in caso di compromissione epatica, Efracea deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica o in quelli che ricevono medicinali potenzialmente epatotossici. L'azione antianabolica delle tetracicline può provocare un aumento dell'azoto ureico nel sangue. Gli studi ad oggi indicano che questo fenomeno non si verifica con l'uso di doxiciclina nei pazienti con funzione renale compromessa.

È stato riportato che la biodisponibilità della doxiciclina è ridotta ad un pH elevato (si veda anche il paragrafo 4.5)

Si deve prestare cautela nel trattamento di pazienti con miastenia gravis, in quanto tale condizione può peggiorare.

Si consiglia a tutti i pazienti in terapia con la doxiciclina, compresa Efracea, di evitare l'eccessiva esposizione al sole o alla luce ultravioletta artificiale durante l'assunzione della doxiciclina e di sospendere la terapia in caso di fototossicità (eruzione cutanea, ecc.). Si deve considerare l'uso di creme solari protettive o a schermo totale. Il trattamento deve essere interrotto ai primi segni di fotosensibilità.

Come per tutti i medicinali antimicrobici in generale, c'è un rischio di sviluppo di colite pseudomembranosa durante il trattamento con la doxiciclina. In caso di episodi di diarrea durante il trattamento con Efracea, si deve considerare la possibilità di colite pseudomembranosa e istituire una terapia appropriata. Questa può includere la sospensione della doxiciclina e l'istituzione di una terapia antibiotica specifica. In tali situazioni non devono essere impiegati agenti inibitori della peristalsi.

Non utilizzare Efracea nei pazienti che manifestano lesioni agli occhi da rosacea (quali rosacea oculare e/o blefarite/meibomianite) in quanto ci sono dati limitati di efficacia e sicurezza per questo tipo di popolazione. Se queste manifestazioni appaiono durante il corso del trattamento, sospendere Efracea e indirizzare il paziente verso un oftalmologo.

Nell'uomo, l'uso delle tetracicline durante lo sviluppo dentale può provocare discromia permanente dei denti (giallo-grigio-marrone). Questa reazione è più comune in caso di uso prolungato del medicinale, ma è stata osservata anche a seguito di ripetuti trattamenti a breve termine. È stata segnalata anche la possibilità di ipoplasia dello smalto. Come per le altre tetracicline, la doxiciclina forma un complesso stabile con il calcio in qualsiasi tessuto contenente osteoblasti. È stata osservata una diminuzione nell'accrescimento della fibula in neonati prematuri che assumevano tetraciclina orale alle dosi di 25 mg/kg ogni 6 ore. Questa reazione è risultata reversibile dopo la sospensione del medicinale.

Nel caso di una reazione di ipersensibilità acuta grave (ad es. anafilassi), sospendere immediatamente il trattamento con Efracea e adottare le misure di emergenza abituali (ad es. la somministrazione di antistaminici, corticosteroidi, simpaticomimetici e, se necessario, la respirazione artificiale).

Alcuni pazienti con infezioni da spirochete possono manifestare una reazione di Jarisch-Herxheimer poco dopo l'inizio del trattamento con doxiciclina. I pazienti devono essere rassicurati sul fatto che si tratta di una conseguenza di solito autolimitante del trattamento antibiotico di infezioni da spirochete.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

L'inchiostro di stampa sulle capsule contiene Rosso Allura AC - lacca alluminio (E129) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le raccomandazioni indicate qui di seguito riguardanti le potenziali interazioni tra la doxiciclina e gli altri medicinali si basano sull'esperienza a seguito dell'uso di dosi più elevate generalmente utilizzate nelle formulazioni antimicrobiche di doxiciclina piuttosto che di quelle di Efracea. Tuttavia, al momento, ci sono dati insufficienti per rassicurare che le interazioni descritte con le dosi più elevate di doxiciclina non si verificheranno anche con Efracea.

Interazioni relative alla doxiciclina:

L'assorbimento di doxiciclina dal tratto gastrointestinale può essere inibito da ioni bi- o trivalenti quali alluminio, zinco, calcio (che si trova ad esempio nel latte e derivati o nei succhi di frutta contenenti calcio), dal magnesio (presente ad esempio negli antiacidi) oppure dalle preparazioni a base di ferro, carbone attivo, colestiramina, chelati di bismuto e sucralfato. Pertanto, tali medicinali o generi alimentari devono essere assunti circa 2-3 ore dopo l'assunzione di doxiciclina.

I medicinali che aumentano il pH gastrico possono ridurre l'assorbimento della doxiciclina, pertanto devono essere presi almeno 2 ore dopo l'assunzione di doxiciclina.

Il quinapril può ridurre l'assorbimento della doxiciclina, a causa dell'elevato contenuto in magnesio presente nelle compresse di quinapril.

Rifampicina, barbiturici, carbamazepina, difenilidantoina, primidone, fenitoina e l'abuso cronico di alcol possono accelerare la decomposizione della doxiciclina a seguito dell'induzione enzimatica nel fegato riducendone così il periodo di emivita, e portando a concentrazioni sub-terapeutiche di doxiciclina.

È stato segnalato che l'uso concomitante di ciclosporina riduce l'emivita della doxiciclina.

Interazioni relative ad altri medicinali:

Uso concomitante non raccomandato:

Quando la doxiciclina viene somministrata poco prima, durante o dopo cicli di isotretinoina, esiste la possibilità di un potenziamento tra i medicinali che può

portare ad aumento reversibile della pressione endocranica (ipertensione endocranica). La somministrazione concomitante pertanto deve essere evitata.

I medicinali batteriostatici, inclusa la doxiciclina possono interferire con l'azione battericida della penicillina e degli antibiotici beta-lattamici. È consigliabile pertanto che la doxiciclina e gli antibiotici beta-lattamici non vengano utilizzati in associazione.

Altre interazioni:

È stato segnalato che l'uso in associazione di tetracicline e metossiflurano porta a nefrotossicità fatale.

È stato dimostrato che la doxiciclina potenzia l'effetto ipoglicemico degli antidiabetici orali a base di sulfonilurea. Se somministrata in combinazione con tali medicinali, monitorare i livelli ematici di glucosio e, se necessario, ridurre le dosi di sulfonilurea.

È stato dimostrato che la doxiciclina deprime l'attività protrombinica plasmatica, potenziando così l'effetto degli anticoagulanti del tipo dicumarolo. Se somministrata in associazione con tali agenti, si devono monitorare i parametri della coagulazione, compreso l'INR (Rapporto Normalizzato Internazionale), e, se necessario, ridurre le dosi dei medicinali anticoagulanti. Deve sempre essere presa in considerazione la possibilità di un aumento del rischio di sanguinamenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi nell'animale non hanno dimostrato un effetto teratogeno. Nell'uomo, l'uso delle tetracicline in un numero limitato di gravidanze non ha portato a oggi ad alcuna malformazione specifica.

La somministrazione di tetracicline durante il secondo e il terzo trimestre porta a discromia permanente dei denti decidui nei nascituri. Di conseguenza, la doxiciclina è controindicata durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Bassi livelli di tetracicline sono escreti nel latte materno. Le madri che allattano al seno possono utilizzare la doxiciclina solo per brevi periodi. L'uso di doxiciclina a lungo termine può portare a un assorbimento significativo da parte del lattante e pertanto non viene raccomandato a causa dei rischi teorici di discromia dei denti e di ridotto accrescimento osseo per il lattante.

Fertilità

La somministrazione orale di doxiciclina a ratti Sprague-Dawley maschi e femmine ha avuto effetti negativi sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gli effetti di Efracea sulla fertilità nell'uomo non sono noti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Efracea non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Negli studi pilota controllati verso placebo sull'uso di Efracea in corso di rosacea, sono stati trattati 269 pazienti con Efracea 40 mg una volta al giorno e 268 pazienti con placebo per 16 settimane. Reazioni avverse gastrointestinali si sono verificate in generale in una proporzione maggiore di pazienti che assumevano Efracea (13,4%) rispetto a quelli che assumevano il placebo (8,6%). Le reazioni avverse più comunemente segnalate nei pazienti trattati con Efracea, cioè quelle che si sono verificate con una frequenza $\geq 3\%$ nel gruppo con Efracea e con una frequenza di almeno l'1% maggiore rispetto al placebo, sono state nasofaringite, diarrea e ipertensione.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella qui di seguito elenca le reazioni avverse a Efracea negli studi clinici pilota, vale a dire le reazioni avverse per le quali la frequenza nel gruppo Efracea è stata maggiore rispetto alla frequenza nel gruppo placebo (di $\geq 1\%$).

Le reazioni avverse segnalate per gli antibiotici a base di tetracicline come classe sono elencate dopo la tabella. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) e sono state riferite negli studi clinici con Efracea (vedere Tabella 1).

Tabella 1 - Reazioni avverse^a a Efracea in studi pilota controllati verso placebo in corso di rosacea:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Comune: Frequenza $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infezioni e infestazioni	Nasofaringite Sinusite Infezioni micotiche
Disturbi psichiatrici	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea sinusale
Patologie vascolari	Iperensione
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolori all'addome superiore Bocca secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore
Esami diagnostici	Aumento GOT Aumento pressione arteriosa Aumento LDH ematico Aumento glucosio ematico

^a Definiti come eventi avversi per i quali la frequenza nel gruppo Efracea era maggiore rispetto al gruppo placebo (di almeno 1%)

Casi di ipertensione endocranica benigna e mal di testa (frequenza non nota: non stimabile dai dati disponibili) sono stati segnalati durante la sorveglianza post-marketing di Efracea.

Nei pazienti che assumevano tetracicline sono state osservate le seguenti reazioni avverse:

Infezioni e infestazioni:

Molto raro: Candidiasi anogenitale

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: Trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia

Molto raro: Anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi

Si sono verificati anche casi di: Porpora anafilattoide

Patologie endocrine:

Molto raro: Con l'uso di tetracicline a lungo termine sono state osservate macchie microscopiche di colore marrone-nero dei tessuti tiroidei. La funzionalità tiroidea è normale.

Patologie del sistema nervoso:

Raro: Ipertensione endocranica benigna

Molto raro: Rigonfiamento delle fontanelle nei neonati

Il trattamento deve essere interrotto nel caso si verifichi aumento della pressione endocranica. Questi effetti sono scomparsi rapidamente con l'interruzione della terapia.

Patologie cardiache:

Raro: Pericardite

Patologie gastrointestinali:

Raro: Nausea, vomito, diarrea, anoressia

Molto raro: Glossite, disfagia, enterocolite. Sono state osservate esofagiti e ulcere esofagee, più frequentemente nei pazienti a cui era stato somministrato sale di iclato sotto forma di capsule. La maggior parte di questi pazienti assumeva il medicinale immediatamente prima di andare a letto.

Patologie epatobiliari:

Raro: Epatotossicità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: Rash maculopapulari ed eritematosi, fotosensibilità cutanea, orticaria

Molto raro: Dermatite esfoliativa, edema angioneurotico

Frequenza non nota: Fotoiconolisi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: Esacerbazione di lupus eritematoso sistemico

Patologie renali e urinarie:

Raro: Azotemia aumentata.

E' meno probabile che durante la terapia con Efracea si verifichino le tipiche reazioni avverse della classe di medicinali delle tetracicline, in virtù della dose ridotta e dei livelli plasmatici relativamente bassi implicati. Tuttavia, il medico deve sempre tener conto della possibilità del verificarsi di eventi avversi, e deve monitorare i pazienti in modo adeguato.

Nei pazienti che assumevano doxiciclina sono state osservate le seguenti reazioni avverse:

Disturbi del sistema immunitario:

Frequenza "non nota": reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Ad oggi non sono stati descritti fenomeni di tossicità acuta significativa nel caso di una singola assunzione orale di una dose terapeutica multipla di doxiciclina. In caso di sovradosaggio esiste comunque il rischio di danni parenchimatosi epatici e renali e di pancreatite.

Trattamento

La dose abituale di Efracea è inferiore alla metà della dose abituale di doxiciclina utilizzata per una terapia antimicrobica. I medici devono pertanto considerare che in molti casi il sovradosaggio probabilmente produce concentrazioni ematiche di doxiciclina che cadono nell'intervallo terapeutico per il trattamento antimicrobico, per il quale esiste una grande quantità di dati che confermano la sicurezza del medicinale. In tali casi si raccomanda l'osservazione del paziente. Nei casi di significativo sovradosaggio, la terapia a base di doxiciclina deve essere interrotta immediatamente e devono essere adottate le misure sintomatiche necessarie.

L'assorbimento intestinale della doxiciclina non assorbita deve essere ridotto al minimo mediante la somministrazione di antiacidi contenenti sali di magnesio o di calcio per produrre chelati complessi con la doxiciclina non assorbibili. Considerare anche la possibilità di una lavanda gastrica.

La dialisi non altera l'emivita sierica della doxiciclina, pertanto non sarebbe di alcun beneficio nel trattamento dei casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Tetracicline,
Codice ATC: J01AA02.

Meccanismo d'azione

La patofisiologia delle lesioni infiammatorie della rosacea è, in parte, manifestazione di un processo mediato dai neutrofili. È stato dimostrato che la doxiciclina inibisce l'attività di neutrofili e numerose reazioni pro-infiammatorie comprese quelle associate a fosfolipasi A₂, ossido nitrico endogeno e interleuchina-6. Il significato clinico di tali osservazioni non è noto.

Effetti farmacodinamici

La concentrazione plasmatica della doxiciclina successiva alla somministrazione di Efracea è ben al di sotto del livello richiesto per l'inibizione dei microrganismi comunemente associati alle patologie batteriche.

Studi microbiologici *in vivo* con una simile esposizione al principio attivo per 6-18 mesi non hanno dimostrato alcun effetto sulla flora batterica dominante prelevata da cavità orale, pelle, tratto intestinale e vagina. Tuttavia, non è possibile escludere che l'uso a lungo termine di Efracea possa portare alla comparsa di batteri intestinali resistenti quali Enterobacteriaceae e Enterococchi, oppure all'arricchimento di geni resistenti.

Efficacia e sicurezza clinica

Efracea è stato valutato in due studi pilota randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, di 16 settimane su 537 pazienti con rosacea (da 10 a 40 papule e pustole e massimo due noduli). In entrambi gli studi, la riduzione media nella conta delle lesioni infiammatorie totali era significativamente maggiore nel gruppo Efracea rispetto al gruppo placebo:

Tabella 2 - Variazione media dal basale alla Settimana 16 nella conta delle lesioni infiammatorie totali:

	Studio 1		Studio 2	
	Efracea 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	Efracea 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Variazione media (DS) dal basale	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Differenza media tra gruppi (Limiti di confidenza 95%)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
Valore-p ^a	0,0001		<0,0001	

^a Valore di p per la differenza tra trattamenti in funzione della variazione rispetto al basale (ANOVA)

Trattamento con doxiciclina 40 mg capsule a rilascio modificato in combinazione con ivermectina

Lo studio ANSWER ha valutato l'efficacia relativa di doxiciclina 40 mg capsule a rilascio modificato (DMR) in combinazione con Efacti (IVM) vs IVM più placebo per DMR (PBO) nel trattamento della rosacea grave. Si trattava di uno studio randomizzato, in singolo cieco per lo sperimentatore, controllato, a gruppi paralleli, della durata di 12 settimane, condotto su 273 soggetti di sesso maschile e femminile, di età ≥ 18 anni, con 20-70 lesioni infiammatorie (papule e pustole) sul volto ed un punteggio basale di 4, sulla scala di valutazione Investigator's Global Assessment (IGA).

L'endpoint primario di efficacia è stato la variazione percentuale nella conta delle lesioni infiammatorie alla settimana 12 rispetto al basale. Una riduzione media percentuale, significativamente maggiore, nella conta delle lesioni infiammatorie è stata osservata con IVM+DMR rispetto a IVM+PBO (media \pm deviazione standard: $-80,29 \pm 21,65$ % vs $-73,56 \pm 30,52$ %; $p=0.032$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La doxiciclina viene quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale. A seguito della somministrazione orale di Efracea, la media delle concentrazioni plasmatiche massime è risultata di 510 ng/ml dopo una singola dose e di 600 ng/ml allo stato stazionario (Giorno 7). Le concentrazioni plasmatiche massime sono state generalmente ottenute da 2 a 3 ore dopo la somministrazione. La somministrazione concomitante di un pasto molto grasso e altamente proteico che includeva derivati del latte ha ridotto la biodisponibilità (AUC) della doxiciclina da Efracea di circa il 20% e ha ridotto la concentrazione plasmatica massima del 43%.

Distribuzione

La doxiciclina è legata alle proteine plasmatiche per oltre il 90% e presenta un volume di distribuzione apparente di 50 l.

Biotrasformazione

I percorsi metabolici principali della doxiciclina non sono stati identificati ma gli induttori enzimatici ne diminuiscono l'emivita.

Eliminazione

La doxiciclina viene eliminata attraverso le urine e le feci come principio attivo immodificato. Dopo 92 ore è possibile ritrovare tra il 40% e il 60% della dose somministrata nelle urine e circa il 30% nelle feci. L'emivita di eliminazione terminale della doxiciclina dopo somministrazione di Efracea è stata di circa 21 ore dopo una singola dose e di circa 23 ore allo stato stazionario.

Altre popolazioni speciali

L'emivita della doxiciclina non viene significativamente alterata nei pazienti con funzione renale gravemente compromessa. La doxiciclina non viene eliminata in maniera estesa in corso di emodialisi.

Non esistono informazioni sulla farmacocinetica della doxiciclina nei pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse notate in studi a dosi ripetute nell'animale comprendono l'iperpigmentazione della tiroide e la degenerazione tubulare del rene. Tali effetti sono stati notati a livelli di esposizione di 1,5-2 volte quelli visti nell' uomo a cui veniva somministrato Efracea alle dosi proposte. La rilevanza clinica di tali riscontri resta sconosciuta.

La doxiciclina non ha mostrato attività mutagenica e nessuna evidenza convincente di attività clastogenica. In uno studio sulla carcinogenicità nel ratto, sono stati notati nelle femmine aumenti nei tumori benigni della ghiandola mammaria (fibroadenoma), dell'utero (polipo) e della tiroide (adenoma delle cellule C).

Nel ratto, dosi di 50 mg/kg/die di doxiciclina hanno provocato una diminuzione nella velocità in linea retta dello sperma ma senza influenzare la fertilità maschile o femminile o la morfologia dello sperma. A questa dose l'esposizione sistemica a cui sono stati sottoposti i ratti è probabilmente stata di circa 4 volte quella riscontrata negli esseri umani che assumevano la dose raccomandata di Efracea. A dosi maggiori di 50 mg/kg/die la fertilità e le prestazioni riproduttive nel ratto sono invece state influenzate. Uno studio sulla tossicità peri/postnatale nel ratto ha rivelato l'assenza di effetti significativi alle dosi rilevanti a livello terapeutico. È noto che la doxiciclina attraversa la placenta e i dati in letteratura indicano che le tetracicline possono avere effetti tossici sul feto in fase di sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rivestimento capsula

Gelatina
Ferro ossido nero
Ferro ossido rosso
Ferro ossido giallo
Titanio diossido

Inchiostri di stampa

Gommalacca
Glicole propilenico
Ferro ossido nero
Indaco Carminio - lacca alluminio
Rosso Allura AC - lacca alluminio (E129)
Blu Brillante FCF - lacca alluminio
Giallo D & C N. 10 - lacca alluminio

Contenuto capsula

Ipromellosa
Copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1)
Trietile citrato
Talco
Ipromellosa, Titanio diossido, Macrogol 400, Ferro ossido giallo, Ferro ossido rosso, Polisorbato 80
Sfere di zucchero (Amido di mais, Saccarosio)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC/aclar

Confezioni:

56 capsule in 4 strip da 14 ognuna

28 capsule in 2 strip da 14 ognuna

14 capsule in 1 strip da 14

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

GALDERMA ITALIA S.p.A.

Sede Legale: via dell'Annunciata 21 - 20121 MILANO

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 56 capsule in 4 strip da 14 ognuna, AIC n.039130012

Confezione da 28 capsule in 2 strip da 14 ognuna, AIC n.039130024

Confezione da 14 capsule in 1 strip, AIC n.039130036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: febbraio 2010

Data del rinnovo più recente: giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA