

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efracea, 40 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 40 mg doksycykliny (*Doxycyclinum*), w postaci doksycykliny jednowodnej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna kapsułka twarda zawiera sacharozę (102–150 mg) oraz czerwień Allura AC, lak (26,6–29,4 µg) (E 129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda.

Kapsułki są barwy beżowej, rozmiar nr 2, oznakowane “GLD 40”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Efracea jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia zmian grudkowo-krostkowych u dorosłych pacjentów z trądzikiem różowatym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

Podanie doustne.

Dawka dobową to 40 mg (1 kapsułka). Produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Efracea należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów stosujących leki mogące działać toksycznie na wątrobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Stosowanie doksycykliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Kapsułkę należy stosować rano na czczo lub godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Kapsułkę należy popić odpowiednią ilością wody w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia oraz owrzodzenia przełyku (patrz punkt 4.4).

Stan pacjenta należy ocenić po 6 tygodniach i, jeśli nie obserwuje się działania leku, rozważyć zaprzestanie leczenia. W trakcie badań klinicznych pacjenci otrzymywali lek przez 16 tygodni. Po zaprzestaniu leczenia zmiany zwykle powracały w okresie 4-tygodniowej kontroli. Dlatego też zaleca się ponowną ocenę pacjenta po 4 tygodniach od zakończenia leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne tetracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niemowlęta i dzieci w wieku do 12 lat.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Leczenie jednoczesne z doustnym stosowaniem retynoidów (patrz punkt 4.5).

Nie przepisywać doksycykliny pacjentom z rozpoznaniem lub podejrzeniem achlorhydrii ani pacjentom po operacji pomostowania omijającego lub wyłączającego dwunastnicę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Efracea zawiera doksycyklinę w postaci zapewniającej przeciwwzpalne stężenie w osoczu poniżej progu przeciwbakteryjnego. Produktu Efracea nie należy stosować w leczeniu zakażeń spowodowanych przez drobnoustroje wrażliwe (lub przypuszczalnie wrażliwe) na doksycyklinę.

Tetracykliny w postaci stałej mogą spowodować podrażnienia oraz owrzodzenia przełyku. Aby uniknąć podrażnień przełyku i owrzodzeń, produkt należy przyjmować z odpowiednią ilością płynu (wody) (patrz punkt 4.2). Pacjent powinien połykać kapsułki Efracea pozostając wyprostowanym w pozycji siedzącej lub stojącej.

Chociaż w trakcie badań klinicznych produktu Efracea nie zaobserwowano nadmiernego wzrostu oportunistycznych drobnoustrojów, takich jak drożdżaki, stosowanie tetracyklin w większych dawkach może spowodować wzrost niewrażliwych drobnoustrojów, w tym grzybów, które nie są wrażliwe na lek. Choć nie zaobserwowano tego w trakcie badań klinicznych leku Efracea, stosowanie tetracyklin w większych dawkach może spowodować zwiększenie częstości występowania kandydozy pochwy. Produkt leczniczy Efracea należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów, u których wcześniej występowała skłonność do wzrostu drożdżaków. Jeśli podejrzewa się nadkażenie, należy podjąć odpowiednie środki, w tym rozważyć odstawienie produktu Efracea.

Leczenie wyższymi dawkami tetracyklin związane jest z pojawieniem się opornych bakterii jelitowych, takich jak enterokoki i pałeczki jelitowe. Choć nie zostało to zaobserwowane w trakcie badań klinicznych z małymi dawkami doksycykliny (40 mg/dobę), u pacjentów leczonych produktem Efracea nie można wykluczyć ryzyka rozwoju oporności fizjologicznej mikroflory.

Stężenie doksycykliny we krwi pacjentów leczonych produktem Efracea jest niższe niż u pacjentów stosujących konwencjonalne postaci leków przeciwbakteryjnych zawierających doksycyklinę. Niemniej jednak, w związku z brakiem danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania niższych dawek u

pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, produkt Efracea należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub u pacjentów otrzymujących leki o możliwym działaniu toksycznym na wątrobę. Antyanaboliczne działanie tetracyklin może powodować zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. Dotychczasowe badania wskazują, że nie występuje to podczas stosowania doksycykliny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Biodostępność doksycykliny zmniejsza się w przypadku podwyższonego pH (patrz punkt 4.5).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z miastenią, ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia ich stanu.

Wszyscy pacjenci przyjmujący doksycyklinę, w tym produkt Efracea, powinni w trakcie przyjmowania doksycykliny unikać nadmiaru światła słonecznego lub sztucznego światła ultrafioletowego oraz przerwać terapię, jeśli wystąpią objawy fototoksyczności (np. wysypka skórna itp.) Należy rozważyć zastosowanie kremów ochronnych z filtrem lub blokerów UV. Należy zaprzestać leczenia przy pierwszych oznakach nadwrażliwości na światło.

Podobnie, jak w przypadku stosowania leków przeciwbakteryjnych, podczas leczenia doksycykliną istnieje ryzyko rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Jeśli w trakcie leczenia produktem Efracea wystąpi biegunka, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy oraz podjąć odpowiednie leczenie. Może to oznaczać odstawienie doksycykliny oraz rozpoczęcie swoistej terapii antybiotykowej. Nie należy w tej sytuacji stosować środków hamujących perystaltykę.

Produktu Efracea nie należy stosować u pacjentów z objawami ocznymi trądziku [takimi, jak trądzik różowaty oczny i (lub) zapalenie powiek lub zapalenie gruczołów tarczkowych], ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji są ograniczone. Jeżeli objawy takie pojawią się w trakcie leczenia, należy odstawić lek Efracea, a pacjenta skierować do okulisty.

U ludzi podawanie tetracyklin w okresie rozwoju uzębienia może spowodować trwałe przebarwienie zębów (żółto-szaro-brązowe). Reakcja ta jest bardziej typowa po długotrwałym stosowaniu leku, ale została również zaobserwowana podczas powtarzanych krótkotrwałych kuracji. Stwierdzano również niedorozwój szkliwa. Tak jak w przypadku innych tetracyklin, doksycyklina tworzy trwałe kompleksy z wapniem we wszystkich tkankach kościotwórczych. U wcześniaków otrzymujących tetracyklinę doustnie w dawkach 25 mg/kg co 6 godzin zaobserwowano zmniejszenie tempa wzrostu kości strzałkowej. Wykazano, że reakcja ta ustępuje po zaprzestaniu podawania leku.

Jeśli wystąpi ciężka ostra reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna), należy natychmiast przerwać leczenie produktem Efracea oraz zastosować typowe postępowanie ratunkowe (np. podanie leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów, leków sympatykomimetycznych, oraz, w razie konieczności, zastosowanie oddychania wspomaganego).

U niektórych pacjentów zakażonych krętkami może wystąpić reakcja Jarischa-Herxheimera wkrótce po rozpoczęciu leczenia doksycykliną. Należy uspokoić pacjenta informując, że jest to na ogół samoograniczający się skutek leczenia zakażeń krętkami za pomocą antybiotyku.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tusz do nadruków kapsułek zawiera czerwień Allura AC, lak glinowy (E129), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poniższe zalecenia dotyczące możliwych interakcji pomiędzy doksycykliną a innymi lekami oparte są na doświadczeniach z większymi niż w produkcie Efracea dawkami, stosowanymi zwykle w produktach przeciwbakteryjnych zawierających doksycyklinę. Niemniej jednak w chwili obecnej nie ma wystarczających danych, aby można było zapewnić, że interakcje zaobserwowane po podaniu większych dawek doksycykliny nie wystąpią podczas stosowania produktu Efracea.

Interakcje mające wpływ na doksycyklinę

Na wchłanianie doksycykliny z przewodu pokarmowego mogą mieć wpływ dwu- lub trójwartościowe jony, takie jak glin, cynk, wapń (występujące np. w mleku, nabiale i sokach zawierających wapń), magnez (występujący np. w lekach zobojętniających sok żołądkowy) lub preparaty zawierające żelazo, węgiel aktywowany, cholestyramina, chelaty bizmutu i sukralfat. W związku z tym powyższe produkty żywnościowe lub lecznicze należy przyjmować po 2-3 godzinach od zastosowania doksycykliny.

Produkty lecznicze podwyższające pH soku żołądkowego mogą zmniejszać wchłanianie doksycykliny i należy je przyjmować co najmniej 2 godziny po doksycyklinie.

Chinapryl może zmniejszać wchłanianie doksycykliny ze względu na wysoką zawartość magnezu w tabletkach.

Ryfampicyna, barbiturany, karbamazepina, difenylhydantoina, prymidon, fenytoina i długotrwałe nadużywanie alkoholu mogą przyspieszać rozpad doksycykliny z powodu indukowania enzymów w wątrobie, skracając tym samym jej okres półtrwania. Może to powodować subterapeutyczne stężenie doksycykliny.

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny powoduje skrócenie okresu półtrwania doksycykliny.

Interakcje mające wpływ na inne leki

Leki, których nie zaleca się jednocześnie stosować

Jeśli doksycyklina jest podawana krótko przed, w trakcie lub po kuracji izotretynoiną, istnieje możliwość wzajemnego nasilenia działania leków, powodującego przemijające zwiększenie ciśnienia wewnątrz czaszki (zwiększone naciśnienie wewnątrzczaszkowe). Należy więc unikać jednoczesnego ich stosowania.

Produkty lecznicze o działaniu bakteriostatycznym, w tym doksycyklina, mogą mieć wpływ na działanie bakteriobójcze penicyliny i antybiotyków beta-laktamowych. Nie zaleca się więc jednoczesnego stosowania doksycykliny i antybiotyków beta-laktamowych.

Inne interakcje

Jednoczesne zastosowanie tetracyklin i metoksyfluranu może prowadzić do toksyczności nerek ze skutkiem śmiertelnym.

Wykazano, że doksycyklina nasila działanie hipoglikemizujące doustnych leków przeciwcukrzycowych pochodnych sulfonilomocznika. Podczas jednoczesnego stosowania należy obserwować stężenie glukozy we krwi, a w razie konieczności ograniczyć dawki sulfonilomocznika.

Wykazano, że doksycyklina zmniejsza aktywność protrombiny w osoczu, nasilając tym samym działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy dikumarolu. Podczas jednoczesnego stosowania z tymi

lekami należy obserwować parametry krzepnięcia, w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalized Ratio – INR), a w razie konieczności ograniczyć dawki leków przeciwzakrzepowych. Należy pamiętać, że może zwiększyć się ryzyko krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. U ludzi, stosowanie tetracyklin u ograniczonej liczby kobiet w ciąży nie wywołało dotychczas żadnych swoistych wad rozwojowych.

Podawanie tetracyklin w drugim i trzecim trymestrze powodowało trwałe przebarwienie zębów mlecznych potomstwa. Dlatego też stosowanie doksycykliny jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Niewielkie ilości tetracyklin przenikają do mleka kobiecego. Doksycyklinę można stosować u kobiet karmiących piersią tylko przez krótki czas. Długotrwałe stosowanie doksycykliny może spowodować znaczące jej wchłanianie przez karmione dziecko i dlatego jest niewskazane ze względu na teoretyczne ryzyko przebarwienia zębów i zmniejszenia tempa rozwoju kości u dziecka karmionego piersią.

Płodność

Podawanie w pokarmie samcom i samicom szczurów rasy Sprague-Dawley doksycykliny miało wpływ na płodność i zdolności rozrodcze (patrz punkt 5.3).

Wpływ leku Efracea na płodność u ludzi jest nieznan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doksycyklina nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie głównych, kontrolowanych placebo badań klinicznych nad stosowaniem produktu Efracea w leczeniu trądziku różowatego, 269 pacjentów otrzymywało przez 16 tygodni raz na dobę 40 mg Efracea, a 268 pacjentów - placebo. Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego ogółem wystąpiły u większej liczby pacjentów przyjmujących Efracea (13,4%), niż placebo (8,6%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących Efracea, tj. takimi, które wystąpiły u $\geq 3\%$ pacjentów przyjmujących Efracea, a zarazem, co najmniej o 1% więcej, niż u pacjentów przyjmujących placebo, było zapalenie nosa i gardła, biegunka i nadciśnienie.

Działania niepożądane w formie tabelarycznej

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane po podaniu produktu Efracea w trakcie głównych badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, tj. działania niepożądane, które wystąpiły o $\geq 1\%$ częściej u pacjentów przyjmujących Efracea, niż u pacjentów przyjmujących placebo. Działania niepożądane zgłaszane dla całej grupy antybiotyków pochodnych tetracykliny wymieniono w poniższej tabeli.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według układów i narządów i częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na dostępnych danych) i były zgłaszane w trakcie badań klinicznych (patrz Tabela 1).

Tabela 1 - Działania niepożądane^a po zastosowaniu produktu Efracea w leczeniu trądziku różowatego podczas głównych, randomizowanych badań klinicznych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często: częstość $\geq 1/100$, $< 1/10$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie nosa i gardła zapalenie zatok zakażenie grzybicze
Zaburzenia psychiczne	lęk
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy zatokowy
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka ból w nadbrzuszu suchość w jamie ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność AspAT podwyższone ciśnienie krwi zwiększona aktywność LDH we krwi podwyższone stężenie glukozy we krwi

^a określone, jako zdarzenia niepożądane, których częstość występowania w grupie otrzymującej Efracea była wyższa niż w grupie placebo (o co najmniej 1%)

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe oraz ból głowy (częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych) były zgłaszane podczas obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu.

U pacjentów przyjmujących tetracykliny zaobserwowano przedstawione poniżej działania niepożądane.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko: zakażenie drożdżakowe odbytowo-płciowe

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość, neutropenia, eozynofilia

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna

Notowano również plamicę rzekomoanafilaktyczną

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: podczas długotrwałego stosowania tetracyklin zgłaszano brązowo-czarne mikroskopijne zabarwienia mięszu tarczycy. Czynność tarczycy pozostawała prawidłowa.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

Bardzo rzadko: wypukłe ciemiączko u niemowląt

Jeśli wystąpią objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego, leczenie należy przerwać. Objawy te znikają szybko po odstawieniu leku.

Zaburzenia serca

Rzadko: zapalenie osierdzia

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty, biegunka, jadłowstręt

Bardzo rzadko: zapalenie języka, dysfagia, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy. Zapalenie przełyku i owrzodzenie przełyku najczęściej zgłaszano u pacjentów przyjmujących doksycyklinę w postaci hyklanu, w kapsułkach. Większość z tych pacjentów przyjmowała lek tuż przed położeniem się do łóżka.

Zaburzenia wątroby

Rzadko: działanie toksyczne na wątrobę

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypki grudkowo-plamkowe i rumieniowate, nadwrażliwość skóry na światło, pokrzywka

Bardzo rzadko: zapalenie skóry złuszczone, obrzęk naczynioruchowy

Częstość nieznana: fotoonycholiza

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: podwyższone stężenie mocznika we krwi.

Wystąpienie działań niepożądanych typowych dla leków z grupy tetracyklin są mniej prawdopodobne podczas stosowania produktu leczniczego Efracea, z powodu zmniejszonego dawkowania i związanych z tym względnie niskich stężeń w osoczu. Niemniej jednak klinicysta powinien zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych i powinien odpowiednio kontrolować pacjentów.

Następujące działania niepożądane były obserwowane u pacjentów stosujących doksycyklinę:

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcja Jarischa-Herxheimera (patrz punkt 4.4)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dotychczas nie opisano przypadku istotnej ostrej toksyczności po jednorazowym doustnym przyjęciu

wielokrotności leczniczej dawki doksycykliny. Jednak w przypadku przedawkowania istnieje ryzyko uszkodzenia miększu wątroby i nerek oraz zapalenia trzustki.

Leczenie

Zazwyczaj stosowana dawka leku Efracea jest o ponad połowę mniejsza od zwykłej dawki doksycykliny, stosowanej w terapii przeciwbakteryjnej. Klinicyści powinni więc pamiętać, że w wielu przypadkach przedawkowanie może prowadzić do powstania stężenia doksycykliny we krwi w zakresie terapeutycznym leczenia przeciwbakteryjnego, dla którego istnieje wiele danych, potwierdzających bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego. W takich przypadkach zaleca się obserwację. W przypadku znacznego przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie doksycykliny oraz zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

Wchłanianie jelitowe doksycykliny należy zmniejszyć poprzez podanie leków zobojętniających sok żołądkowy, zawierających sole magnezu lub wapnia, w celu wytworzenia niewchłaniających kompleksów chelatowych z doksycykliną. Należy rozważyć płukanie żołądka.

Dializa nie zmienia okresu półtrwania doksycykliny w surowicy, nie przyniesie więc korzyści w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; tetracykliny. Kod ATC: J01AA02.

Mechanizm działania

Patofizjologia zapalnych zmian grudkowo-krostkowych w trądziku różowatym jest, po części, procesem, w którym pośredniczą neutrofile. Wykazano, iż doksycyklina hamuje aktywność neutrofilii oraz kilka reakcji prozapalnych, w tym reakcji związanych z fosfolipazą A₂, endogennym tlenkiem azotu oraz interleukiną 6. Znaczenie kliniczne tych ustaleń nie jest do tej pory znane.

Działanie farmakodynamiczne

Stężenie doksycykliny w osoczu po przyjęciu określonej dawki produktu Efracea jest o wiele niższe niż konieczne do zahamowania rozwoju drobnoustrojów zwykle związanych z chorobami bakteryjnymi.

W badaniach mikrobiologicznych *in vivo*, stosując podobne narażenie na działanie substancji czynnych, przez 6 do 18 miesięcy nie zaobserwowano żadnego wpływu na dominującą florę bakteryjną pobraną z jamy ustnej, skóry, przewodu pokarmowego oraz pochwy. Niemniej jednak nie można wykluczyć, iż długotrwałe stosowanie leku Efracea może prowadzić do wystąpienia opornych bakterii, takich jak pałeczki jelitowe lub enterokoki, jak również do wzbogacenia genów oporności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Efracea był oceniany w dwóch głównych, randomizowanych, 16-tygodniowych, badaniach klinicznych, z podwójną ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 537 pacjentów z trądzikiem różowatym (10 do 40 grudek i krost oraz dwa lub mniej guzki). W obu badaniach średnie zmniejszenie łącznej liczby zmian zapalnych było znacząco większe w grupie otrzymującej lek Efracea niż w grupie placebo.

Tabela 2 - Średnia zmiana ogólnej liczby zmian zapalnych od wartości początkowej do 16. tygodnia:

	Badanie 1		Badanie 2	
	Efracea 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	Efracea 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Średnia zmiana (odchylenie standardowe) od wartości początkowej	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Średnia różnica pomiędzy grupami (95% przedział ufności)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
Wartość p ^a	0,0001		< 0,0001	

^a Wartość p dla różnicy leczenia w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia (ANOVA)

Leczenie doksycykliną o mocy 40 mg w postaci kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z iwermektyną.

W badaniu ANSWER oceniano względną skuteczność doksycykliny o mocy 40 mg w postaci kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu (DMR) w skojarzeniu z produktem Soolantra (IVM), w porównaniu z produktem IVM w skojarzeniu z placebo (PBO) dla DMR w leczeniu ciężkiego trądziku różowatego. Było to 12-tygodniowe, randomizowane, zaślepione dla badacza, kontrolowane badanie w układzie równoległym, z udziałem 273 mężczyzn i kobiet w wieku ≥ 18 lat z 20 do 70 zmianami zapalnymi (grudkami i krostami) na twarzy oraz początkową ogólną oceną badacza (ang. Investigator's Global Assessment - IGA) równą 4.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była zmiana procentowa liczby zmian zapalnych w 12 tygodniu w porównaniu z oceną początkową. Znacząco większe średnie procentowe zmniejszenie liczby zmian zapalnych zaobserwowano dla IVM + DMR w porównaniu z IVM + PBO (średnie \pm odchylenie standardowe: $-80,29 \pm 21,65\%$ vs $-73,56 \pm 30,52\%$; $p = 0,032$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Doksycyklina jest niemal w całości wchłaniana po podaniu doustnym. Po podaniu doustnym produktu Efracea średnie maksymalne stężenia w osoczu wynosiły 510 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki oraz 600 ng/ml w stanie stacjonarnym (dzień 7.). Maksymalne stężenia w osoczu były zwykle osiągnięte po 2-3 godzinach po podaniu. Podawanie wraz z bogatym w tłuszcze i białka posiłkiem, zawierającym produkty nabiałowe, zmniejsza dostępność biologiczną (AUC) doksycykliny z produktu leczniczego Efracea o około 20%, a maksymalne stężenie w osoczu o 43%.

Dystrybucja

Doksycyklina w ponad 90% wiąże się z białkami osocza, a objętość dystrybucji wynosi 50 l.

Metabolizm

Główna droga przemian metabolicznych doksycykliny nie została jeszcze poznana, ale induktory enzymów zmniejszają okres półtrwania doksycykliny.

Eliminacja

Doksycyklina wydalana jest z moczem i kałem, w postaci niezmienionej substancji czynnej. Można założyć, że od 40 do 60% podanej dawki jest wydalane z moczem w ciągu 92 godzin, a około 30% z kałem. Końcowy okres półtrwania doksycykliny po podaniu leku Efracea wynosił około 21 godzin po podaniu pojedynczej dawki i około 23 godzin w stanie stacjonarnym.

Inne szczególne grupy pacjentów

Okres półtrwania doksycykliny nie jest znacząco zmieniony u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Doksycyklina nie jest w znaczącym stopniu usuwana w trakcie hemodializy.

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki doksycykliny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Do działań niepożądanych obserwowanych po podaniu wielokrotnym podczas badań na zwierzętach należy przebarwienie tarczycy i zwyrodnienie kanalików nerkowych. Działania te zaobserwowano, jeśli stężenie było 1,5-2-krotnie większe niż obserwowane u ludzi po podaniu proponowanych dawek produktu Efracea. Wartość kliniczna tych informacji pozostaje nieznana.

Doksycyklina nie wywiera działania mutagennego i brak przekonujących dowodów działania klastogennego. W badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach obserwowano u samic wzrost nowotworów niezłośliwych gruczołu sutkowego (gruczolakowłókniak), macicy (polip) oraz tarczycy (gruczolak komórek C).

Dawki doksycykliny 50 mg/kg mc./dobę powodowały u szczurów zmniejszenie prędkości liniowej spermy, ale nie wpływały na płodność samców ani samic, ani też na morfologię spermy. W tej dawce narażenie ogólnoustrojowe szczurów jest prawdopodobnie około 4-krotnie większe niż występujące u ludzi, stosujących zalecane dawki produktu Efracea. Podczas stosowania dawek większych niż 50 mg/kg mc./dobę obserwowano u szczurów negatywny wpływ na płodność i zdolności rozrodcze. Badanie toksyczności około- i poporodowej na szczurach nie wykryło żadnego znaczącego wpływu podczas stosowania dawek o znaczeniu terapeutycznym. Wiadomo, iż doksycyklina przenika przez łożysko, a dane z piśmiennictwa wykazują, że tetracykliny mogą wywierać działanie toksyczne na rozwijający się płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza, 2910

Kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1)

Trietylu cytrynian

Talk

Opadry Beige, YS-1-17274-A o składzie:

hypromeloza

tytanu dwutlenek (E171)

makrogol 400

żelaza tlenek żółty (E172)

żelaza tlenek czerwony (E172)

polisorb 80

Sacharoza, ziarenka (skrobia kukurydziana, sacharoza)

Otoczka kapsułki (Hard Gelatin Capsule no 2, beige Opaque) o składzie:

wieczko:

żelaza tlenek czarny (E 172)
żelaza tlenek czerwony (E 172)
żelaza tlenek żółty (E 172)
tytanu dwutlenek (E 171)
żelatyna

korpus:

żelaza tlenek czarny (E 172)
żelaza tlenek czerwony (E 172)
żelaza tlenek żółty (E 172)
tytanu dwutlenek (E 171)
żelatyna

Tusz o składzie:

szelak
glikol propylenowy
żelaza tlenek czarny
indygotyna (E 132), lak
czerwień Allura AC (E 129), lak
błękit brylantowy FCF (E 133), lak
D&C yellow no 10, lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z Aluminium/PVC/Aclar.

Wielkości opakowań:

14 kapsułek (1 blister zawierający 14 kapsułek)

28 kapsułek (2 blistry po 14 kapsułek)

56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek)

Nie wszystkie wielkości opakowania mogą być dostępne.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Galderma Polska Sp. z o.o.
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18236

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 kwietnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZE

21/04/2021