

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGER(E) I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings- tilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Kapsel med modificeret udløsning	Oral anvendelse
Finland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral anvendelse
Tyskland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral anvendelse
Irland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA ¹	40 mg	Kapsel med modificeret udløsning	Oral anvendelse
Italien		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral anvendelse
Luxembourg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral anvendelse
Nederlandene		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA ²	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral anvendelse
Sverige		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Kapsel med modificeret udløsning	Oral anvendelse

¹ navn bifald svævende

² navn bifald svævende

Forenede Kongerige /Storbritannien		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral anvendelse
--	--	--	--------	-------	-------------------	-----------------

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGER AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ORACEA

Rosacea er en velkendt kronisk hudsygdom, der ofte er karakteriseret af remissioner og forværringer. Sygdommen påvirker primært ansigtet og medfører betydelige psykologiske problemer ud over det rent fysiske ubehag. Behandlingen af rosacea er hovedsageligt rettet mod at mindske de papulopustuløse læsioner, mens erytemet og telangiesktasien er vanskelige at lindre. De eneste behandlinger, der på nuværende tidspunkt er godkendt i store dele af EU, er kutane midler, der indeholder metronidazol eller azelainsyre, som kræver, at de bruges to gange dagligt, og som kan medføre lokale bivirkninger såsom irritation af huden eller en forværring af rosacea. Doxycyclin, normalt i daglige doser på 100-200 mg, har de sidste 25 år ofte været brugt i klinikken til behandling af forskellige infektioner og har en veldokumenteret sikkerhedsprofil. I henhold til flere internationale vejledninger anbefales doxycyclin ofte til behandling af rosacea, men midlet er kun godkendt i få EU-lande. Derfor bruges doxycyclin i klinikken ofte off-label til langvarig behandling (måneder op til flere år) af *acne vulgaris* i doser, der normalt er højere (100 mg om dagen) end den foreslåede dosis for Oracea (40 mg om dagen). Dette medfører formentlig en højere risiko for bivirkninger såsom udvikling af resistens i den kommensale mikroflora. Denne ansøgning for Oracea (doxycyclintabletter á 40 mg) er derfor ikke for et nyt kemisk stof, men er rettet mod at udvikle en formulering, der er beregnet til én daglig indtagelse per os, der kan give en steady-state plasmakoncentration af doxycyclin på et niveau, der har en antiinflammatorisk, men ikke en antimikrobiel virkning.

Sagen vedrørende proceduren blev indbragt for CHMP, der rejste en række spørgsmål på en liste over spørgsmål og en efterfølgende liste over uafklarede spørgsmål, der blev besvaret af ansøgeren.

CHMP fandt, at doxycyclins sikkerhed (100-200 mg daglig) er fastlagt efter mange års klinisk brug, hvilket giver sikkerhed for, at Oraceas lavere dosis tolereres. Kliniske undersøgelser viste ingen behandlingsrelaterede, alvorlige bivirkninger, og toleransen synes upåvirket af køn, alder og sygdomsgrad. I modsætning til højere, antimikrobielle doser af doxycyclin, der kan medføre udvikling af resistens og opportunistisk overvækst, bekræfter langvarige erfaringer med doxycyclin 40 mg/dag, at denne dosis tolereres godt ved langvarig behandling. Erfaringer efter markedsføringen har ikke rejst nye sikkerhedsspørgsmål. Generelt vurderes det, at der efter tilladelsen og indtil november 2007 er udskrevet mere end 400.000 recepter på Oracea til apoteker i USA, og der er efter markedsføringen ikke fundet nye sikkerhedsproblemer.

Med hensyn til virkningen har ansøgeren med to fase III dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser, der omfattede over 530 patienter, påvist Oraceas kliniske virkning som monoterapi til at reducere antallet af papulopustuløse læsioner. Begge undersøgelser viste, at Oracea var signifikant overlegen i forhold til placebo. Da der ikke er udført formelle dosis-respons-undersøgelser, blev fase III dataene analyseret for at undersøge, om der fandtes et forhold mellem dosis og virkning. Ansøgeren konkluderede, at højere mg/kg doser førte til højere plasmakoncentrationer, men ikke til en øget klinisk virkning, samt at en antiinflammatorisk dosis af doxycyclin (formulering med 40 mg) gav en maksimal antiinflammatorisk effekt ved behandling af rosacea. De foreløbige undersøgelser, der sammenligner Oracea (40 mg doxycyclin) med 100 mg doxycyclin dagligt, begge samtidig med kutan behandling med metronidazol, underbygger hypotesen om, at Oraceas dosering ikke er underlegen. Under forudsætning af at den foreslåede indikation afspejler det primære slutpunkt i pilotundersøgelserne, således som det synes på nuværende tidspunkt, fandt CHMP, at virkningen kan betragtes som værende tilstrækkeligt påvist i de aktuelt undersøgte populationer i de indsendte resultater af fase 3-undersøgelser.

Ansøgeren imødegik betænkelighederne ved at anføre, at der ikke fandtes en sammenlignende undersøgelse, ved at argumentere for at en kontrolleret klinisk undersøgelse, der brugte et aktivt middel til sammenligning, ikke var påkrævet, da programmet for udviklingen var i overensstemmelse med en række ICH-retningslinjer CPMP/ICH/291/95 og CPMP/ICH/135/95, der ikke kræver sammenligning med et aktivt middel, og med E10-retningslinjerne for valg af kontrolgruppe i kliniske undersøgelser (CPMP/ICH/364/96), der støtter brug af placebo i kontrolgrupper som værende mest

passende, når det er etisk og praktisk muligt. Ansøgeren mente, at det i Oraceas tilfælde ikke var hverken praktisk eller nødvendigt at foretage sammenlignende undersøgelser med andre aktive midler. Desuden mangler der velkarakteriserede midler til sammenligning, da kun få EU-lande har godkendt rosacea som indikation til doxycyclin (100 mg daglig), hvilket ville udgøre en yderligere udfordring, da der i sådant tilfælde undersøges to forskellige ikke godkendte lægemidler (100 mg doxycyclin og Oracea) i én klinisk undersøgelse. Der blev dog udført undersøgelser for at vurdere Oraceas virkning og sikkerhed sammen med aktive behandlinger så som metronidazol, og de viste, at behandlinger hvor Oracea blev givet som supplement til metronidazol, er meget mere effektive end metronidazol alene, og der blev ikke fundet nogen forskel mellem virkningen af høje og lave doxycyclindoser. CHMP var enige med ICH-retningslinjerne i, at sammenligning med et aktivt stof ikke var nødvendig, da det vurderes at være både etisk og praktisk muligt at anvende placebo til kontrolgruppen. Indikationen rosacea blev anset for at opfylde inklusionskriterierne, således som de blev defineret i undersøgelsen. Som følge heraf anså CHMP Oraceas kliniske virkning for at være tilstrækkeligt påvist i de to placebokontrollerede fase 3 undersøgelser og problemet for at være løst.

Med hensyn til risikoen for at skabe resistens, leverede ansøgeren data fra flere undersøgelser, der viste at en dosis på 100 mg doxycyclin fører til en markant fremkomst af resistente stammer i mikrofloraen i mund og tarme. Seks undersøgelser omhandlede problemet med fremkomsten ved lave doser af doxycyclin (40 mg om dagen) og fokuserede på påvirkningen af mikroflora i tarmene, den subgingivale mikroflora, spyttet og hudfloraen. Et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, foretaget af Walker et al. 2005 undersøgte virkningen af 20 mg doxycyclin, men påviste ingen statistisk signifikante forskelle mellem gruppen, der fik det aktive stof og gruppen, der fik placebo, med hensyn til fremkomst af doxycyclinresistente og multilægemiddelresistente bakterier i fæcesprøver og prøver fra vagina. Med hensyn til målstedet for bakteriernes udsættelse for doxycyclin, henviste ansøgeren til flere publikationer, der angiver at de resulterende koncentrationer af det antibakterielt aktive lægemiddel vil være meget lav, og at risikoen for udvikling af resistens derfor er lav. Efter indtagelse af 40 mg af den ændrede formulering af doxycyclin, vil de maksimale, udskilte koncentrationer af doxycyclin være mellem 0,03 og 0,16 mg/l for alle udskillelsesmekanismer. Bindningen af doxycyclin til plasmaproteiner, epidermalt væv og fæces skal tages i betragtning, da kun den frie fraktion (10%) af doxycyclin er antibakterielt aktivt efter oral indtagelse af 40 mg doxycyclin. Ansøgeren præsenterede også data fra seks placebokontrollerede undersøgelser, der blev udført på 400 patienter, og som ikke viste en øget resistens i mikrofloraen i mavetarmsystemet (fæces) vagina, spyt eller dentale plaque efter langvarig behandling med 40 mg doxycyclin om dagen i 6 til 8 måneder, hvilket passer med farmakokinetiske undersøgelser af eksponering på målstedet. På grundlag af disse fund er det fagligt forsvarligt at konkludere, at effekten af en lav dosis af doxycyclin på den normale flora her i blandt *E. coli*, enterokokker, stafylokokker og streptokokker er næsten ikke-eksisterende, og at risikoen for at inducere udvikling af resistens er ubetydelig.

CHMP erkender, at tilgængelige undersøgelser og farmakokinetiske data indikerer, at det er mindre sandsynligt, at Oracea (40 mg doxycyclin om dagen) inducerer resistens i den normale, residentielle mikroflora end 100 mg doxycyclin om dagen, og betragter derfor ikke dette spørgsmål som værende en større forhindring for godkendelsen af produktet. En øget viden om de økologiske virkninger af langvarig indtagelse af doxycyclin i lave doser, er dog ønskelig, og ansøgeren anmodes om at forpligte sig til at indsende en studieprotokol for et veltilrettelagt postmarketingsstudie, der undersøger fremkomsten af resistens i relevante bakteriegrupper i tarmsystemet og de øvre luftveje til vurdering og efterfølgende at udføre undersøgelsen inden for 3 måneder efter godkendelsen. Resultaterne fra et sådant studie skal indsendes til de relevante nationale kompetente myndigheder med henblik på vurdering. Ansøgeren blev også bedt om at angive oplysninger om dette spørgsmål i afsnit 4.4 og 5.2 i produktresuméet.

Endelig anerkendte CHMP også vanskelighederne med at nedbryde de forskellige undergrupper af rosacea, der ofte overlapper mellem forskellige undertyper, og erkendte at Oracea i højere grad er rettet mod behandling af papler og pustler end mod behandling af rosacea som en helhed eller behandling af en bestemt undertype. CHMP var også tilfreds med forklaringen om eksklusionskriteriet for antallet af noduli, da stoffet ikke påstås at have en effekt på noduli i den foreslåede indikation. Med hensyn til erytem fandt CHMP at der, på trods af manglende bevis for en positiv virkning på

erytem, ikke er findes indikationer for risiko for en forværring af erytemet under behandling med Oracea.. Desuden mente CHMP, at selvom der ikke er påvist en virkning af 40 mg doxycyclin dagligt hos patienter med okulær rosacea, tyder data fra litteraturen sammen med resultaterne af de to indsendte, placebokontrollerede undersøgelser på, at der ikke findes specielle sikkerhedsspørgsmål for denne undergruppe. CHMP foreslog en ændring af afsnit 4.4 i produktresuméet for at mindske risikoen for tilbageholdelse af behandling hos patienter med okulær rosacea. CHMP fandt også, at undersøgelsen, som ansøgeren henviste til, og som viste at papulopustuløse læsioner er let genkendelige og bedømmes af dermatologer og giver en kvantitativ såvel som en kvalitativ måling, var relevant, og det fandtes derfor, at den aktuelt foreslåede indikation var klinisk anvendelig og praktisk.

Endelig fandt CHMP, at Oraceas evne til at reducere papulopustuløse læsioner hos voksne patienter med rosacea i ansigtet, var tilstrækkeligt påvist. De omfattende kliniske erfaringer med langvarig behandling med doxycyclin i højere doser (100-200 mg dagligt) og den kendsgerning, at alle fase 3 undersøgelserne tyder på, at Oracea tåles godt og viser en sikkerhedsprofil, der er sammenlignelig med placebo, blev betragtet som betryggende. På grund af begrænsningerne i de anvendte metoder ansås de indsendte undersøgelser vedrørende fraværet af risiko for antibiotisk resistens i de normale mikroorganismer ikke for at være tilstrækkeligt overbevisende. Som en konsekvens heraf krævede CHMP, at ansøgeren forpligtede sig til at udføre det foreslåede postmarkingsstudie for yderligere at belyse risikoen for fremkomst af resistens i mikrofloraen i tarmene og de øvre luftveje i forbindelse med langvarig brug af Oracea. Formålet, designet og slutpunktet for undersøgelsen skal være i overensstemmelse med lignende undersøgelser, hvis resultater er publiceret, og undersøgelsesprotokollen skal godkendes af og indsendes til referencemedlemsstatens nationale kompetente myndighed inden for tre måneder efter godkendelsen. Ansøgeren skal færdiggøre undersøgelsen og indsende en rapport inden for et rimeligt tidsrum (for eksempel 2 år) fra godkendelsesdatoen. Ansøgeren blev også bedt om, at revidere afsnit 4.4 og 5.1 i produktresuméet for Oracea på grund af manglende erfaring med patienter med okulær rosacea, således som det ses i de tilpassede og reviderede produktoplysninger.

I vurderingen af benefit/risk-forholdet Oracea blev den nuværende situation med begrænsede behandlingsmuligheder for rosacea taget i betragtning samt den kendsgerning, at Oracea forventes at være et alternativ til off-label-brugen af doxycyclin (eller andre teracyclinderivater), der anbefales af internationale retningslinjer til behandling af rosacea, med den forbundne nedsatte risiko for bivirkninger. CHMP fandt derfor, at fordelene ved at markedsføre et systemisk lægemiddel som Oracea med den aktuelle indikation opvejer risikoen for mulige, skadelige virkninger, der er forbundet med udviklingen af resistens, og finder at benefit/risk-forholdet er gunstigt.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP finder, at Oraceas evne til at reducere papulopustuløse læsioner hos voksne patienter med rosacea i ansigtet, er tilstrækkeligt påvist,
- CHMP finder, at Oracea tåles godt, og er tilfreds med sikkerhedsprofilen sammen med en forpligtelse til at udføre en postmarkingsundersøgelse, som fremgår af bilag IV og en ændring af produktresuméet, som fremgår af bilag III,
- CHMP finder, at fordelene ved at markedsføre et systemisk lægemiddel som Oracea med den aktuelle indikation opvejer risikoen for mulige, skadelige virkninger, der er forbundet med udviklingen af resistens, og finder benefit/risk-forholdet positivt,

anbefaler CHMP godkendelse af ansøgningen om markedsføringstilladelse for Oracea. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III. Betingelserne for markedsføringstilladelsen fremgår af bilag IV.

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 40 mg doxycyclin (som monohydrat).

Hjælpestof: Hver hård kapsel indeholder 102 – 150 mg sukrose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel med modificeret udløsning

Beige kapsel, størrelse nr. 2, påtrykt "CGPI 40".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ORACEA er indiceret til reduktion af papulopustulære læsioner hos voksne patienter med rosacea i ansigtet.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne, inklusive ældre:

Den daglige dosis er 40 mg (1 kapsel). Kapslen bør tages om morgenen med rigelige mængder vand med henblik på at reducere risikoen for irritation og ulceration i spiserøret (se pkt. 4.4).

Patienterne bør evalueres efter seks uger, og hvis der ikke ses nogen virkning, bør det overvejes at standse behandlingen. I kliniske forsøg blev patienterne behandlet i 16 uger. Efter afbrydelse af behandlingen havde læsionerne tendens til at vende tilbage ved 4-ugers opfølgingsbesøget. Det anbefales derfor, at patienterne vurderes fire uger efter, at de har standset behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

ORACEA bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller til patienter, der får potentielt levertoksiske lægemidler (se pkt. 4.4).

Børn og unge

Doxycyclin er kontraindiceret til børn under 12 år (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre tetracykliner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Spædbørn og børn op til 12 år.

Andet og tredje trimester i graviditeten (se pkt. 4.6).

Patienter, der vides at have, eller som mistænkes at have, aklorhydri, eller patienter som har gennemgået kirurgi, der leder mavesækkens indhold uden om duodenum (gastrisk bypass eller eksklusion af duodenum), må ikke ordineres doxycyclin.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

ORACEA indeholder doxycyclin i en formulering, der er beregnet til at producere plasmaniveauer under den antimikrobielle grænse. ORACEA må ikke anvendes til behandling af infektioner, der er forårsaget af organismer, der kan påvirkes af (eller som mistænkes at kunne påvirkes af) doxycyclin.

Doseringer af tetracykliner i fast form kan medføre irritation og ulceration i spiserøret. For at undgå irritation og ulceration i spiserøret bør patienten drikke tilstrækkelig væske (vand) sammen med dette lægemiddel (se pkt. 4.2). ORACEA bør synkes, mens patienten sidder i oprejst stilling eller står op.

Selv om der ikke blev bemærket nogen overvækst af opportunistiske mikroorganismer, såsom gær, under de kliniske forsøg med ORACEA, kan behandling med tetracykliner ved højere doser resultere i overvækst af ikke-påvirkelige mikroorganismer, herunder svampe. Selv om det ikke er observeret i kliniske forsøg med ORACEA, kan brugen af tetracykliner ved højere doser øge hyppigheden af vaginal candidiasis. ORACEA bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en anamnese med prædisponering for candidiasis-overvækst. Hvis der er mistanke om en superinfektion, bør der tages passende forholdsregler, og det bør overvejes at afbryde behandlingen med ORACEA.

Behandling med højere doser tetracykliner er associeret med udvikling af resistente tarmbakterier, såsom Enterococci og Enterobacteriaceae. Selv om det ikke er observeret i kliniske forsøg med lave doser doxycyclin (40 mg/dag), kan risikoen for at udvikle modstandsdygtighed i den normale mikroflora ikke udelukkes hos patienter, der behandles med ORACEA.

Niveauet af doxycyclin i blodet hos patienter, der behandles med ORACEA, er lavere end hos patienter, der behandles med konventionelle antimikrobielle formuleringer af doxycyclin. Da der imidlertid ikke findes data, der støtter sikkerheden hos patienter med nedsat leverfunktion ved denne lave dosis, bør ORACEA administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion samt til patienter, der modtager potentielt levertoksiske lægemidler. Tetracykliners antianabolske virkning kan medføre en øgning i BUN. De studier, der indtil videre er gennemført, indikerer, at dette ikke forekommer i forbindelse med brugen af doxycyclin hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Der skal udvises forsigtighed i behandlingen af patienter med myasthenia gravis, hvor der kan være risiko for, at deres tilstand forværres.

Alle patienter, der modtager doxycyclin, herunder ORACEA, bør rådgives til at undgå for meget sollys eller kunstigt ultraviolet lys, mens de modtager doxycyclin, og de skal rådes til at afbryde behandlingen, hvis der optræder fototoksicitet (f.eks. hududslæt). Patienterne bør overveje at bruge solcreme. Behandlingen bør afbrydes ved det første tegn på lysoverfølsomhed.

Ligesom med anvendelse af antimikrobielle lægemidler generelt er der risiko for at udvikle pseudomembran colitis i forbindelse med doxycyclin-behandling. I tilfælde af udvikling af diare under behandling med ORACEA skal risikoen for pseudomembran colitis tages i betragtning, og der bør

iværksættes passende behandling. Dette kan omfatte afbrydelse af behandlingen med doxycyclin og start af en specifik antibiotikabehandling. I denne situation bør der ikke anvendes peristaltikhæmmende midler.

ORACEA bør ikke anvendes hos patienter med okulære manifestationer af rosacea (såsom okulær rosacea og/eller blefaritis/meibomitis), da der er begrænsede data vedrørende virkning og sikkerhed i denne population. Hvis disse manifestationer optræder under behandlingsforløbet, bør Oracea-behandlingen afbrydes, og patienten henvises til en oftalmolog.

Hos mennesker kan brugen af tetracykliner under tandudviklingen forårsage permanent misfarvning af tænderne (gul-grå-brun). Denne reaktion optræder hyppigst ved langtidsbehandling med stoffet men er set efter gentagne korttidsbehandlinger. Emaljehypoplasi er ligeledes indberettet. Som andre tetracykliner danner doxycyclin et stabilt calciumkompleks i knogledannende væv. Hos for tidligt fødte spædbørn, der er behandlet med orale tetracykliner i doser på 25 mg/kg hver 6. time, er der set en nedgang i væksthastigheden af fibula. Dette fænomen viste sig at være reversibelt ved ophør af behandlingen.

I tilfælde af en svær akut overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylakse) skal behandlingen med ORACEA afbrydes omgående, og de sædvanlige forholdsregler tages (f.eks. administration af antihistaminer, kortikosteroider, sympatomimetika og om nødvendigt kunstigt åndedræt).

Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans, glukose-galaktose-malabsorption eller sukrase-isomaltase-mangel bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nedenstående anbefalinger vedrørende potentielle interaktioner mellem doxycyclin og andre lægemidler er snarere baseret på erfaring med de større doser, der normalt anvendes i antimikrobielle formuleringer med doxycyclin, end på erfaring med ORACEA. Imidlertid er der på nuværende tidspunkt utilstrækkelig dokumentation for, at de interaktioner, der beskrives i forbindelse med højere doser doxycyclin, ikke vil optræde i forbindelse med ORACEA.

Interaktioner der påvirker doxycyclin:

Absorptionen af doxycyclin fra mave-tarmkanalen kan blive hæmmet af bi- eller trivalente ioner såsom aluminium, zink, calcium (som blandt andet findes i mælk, mælkeprodukter og calciumholdige frugtsafter), af magnesium (som findes i f.eks. anticider) eller af jernpræparater, aktivt kul, kolestyramin, bismuth-chelater og sukralfat. Derfor bør sådanne lægemidler eller madvarer ikke tages før 2 til 3 timer efter indtagelse af doxycyclin.

Lægemidler, der øger pH-værdien i maven, kan reducere absorptionen af doxycyclin og bør først tages mindst to timer efter indtagelse af doxycyclin.

Quinapril kan reducere absorptionen af doxycyclin på grund af det høje magnesiumindhold i quinapril-tabletter.

Rifampicin, barbiturater, carbamazepin, diphenylhydantoin, primidon, phenytoin og kronisk alkoholmisbrug kan øge hastigheden af nedbrydningen af doxycyclin på grund af enzyminduktion i leveren, hvorved dets halveringstid bliver nedsat. Dette kan resultere i subterapeutiske doxycyclin-koncentrationer.

Samtidig brug af cyclosporin er blevet rapporteret at nedsætte halveringstiden af doxycyclin.

Interaktioner der påvirker andre lægemidler:

Samtidig brug der frarådes:

Når doxycyclin administreres kort forinden, under eller efter en kur med isotretinoin, er der risiko for, at lægemidlerne indbyrdes kan forstærke hinanden og dermed skabe reversibelt forhøjet tryk i den intrakranielle kavitet (pseudotumor cerebri – falsk hjernesvulst). Samtidig administration bør derfor undgås.

Bakteriostatiske lægemidler, herunder doxycyclin, kan interferere med penicillins og betalaktamantibiotikas bakteriedræbende virkning. Det frarådes derfor at anvende doxycyclin og betalaktamantibiotika i kombination.

Andre interaktioner:

Det er rapporteret, at tetracykliner og methoxyfluran anvendt i kombination har resulteret i fatal nyretoksicitet.

Doxycyclin har vist sig at forstærke den hypoglykæmiske virkning af orale sulfonylurea-antidiabetika. Hvis doxycyclin administreres i kombination med sådanne lægemidler, bør blodsukkerniveauerne monitoreres, og sulfonylurea-doserne bør om nødvendigt reduceres.

Doxycyclin har vist sig at hæmme plasmaprotrombinaktiviteten og derved forstærke virkningen af antikoagulanter af dicoumarol-typen. Ved administration i kombination med sådanne stoffer bør koagulationsparametrene, herunder INR, monitoreres, og doserne af de antikoagulerende lægemidler bør om nødvendigt reduceres. Man bør være opmærksom på muligheden for en øget risiko for blødningshændelser.

Tetracykliner anvendt samtidig med orale præventionsmidler har i nogle få tilfælde resulteret i enten gennembrudsblødning eller graviditet.

4.6 Graviditet og amning

Dyreforsøg har ikke påvist teratogene virkninger. Hos mennesker har brugen af tetracykliner under et begrænset antal graviditeter ikke afsløret nogen specifik misdannelse til dato.

Administration af tetracykliner under andet og tredje trimester resulterede i permanent misfarvning af barnets mælketænder. Som konsekvens heraf er doxycyclin kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.3).

Lave niveauer af tetracykliner udskilles i mælken hos ammende mødre. Doxycyclin må kun anvendes i kort tid af ammende mødre. Langtidsbrug af doxycyclin kan resultere i signifikant absorption hos det ammende spædbarn og frarådes derfor på grund af den teoretiske risiko for misfarvning af tænderne samt nedsat knoglevækst hos det ammende barn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Doxycyclin påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

I de pivotale, placebokontrollerede studier med ORACEA hos patienter med rosacea blev 269 patienter behandlet med ORACEA 40 mg én gang daglig, og 268 patienter blev behandlet med placebo i 16 uger. Mave-tarmbivirkninger generelt forekom hos en større andel af de patienter, der fik ORACEA (13,4 %) end hos placebopatienterne (8,6 %). De hyppigst indberettede bivirkninger hos patienter behandlet med ORACEA, dvs. de bivirkninger der forekom med en hyppighed på ≥ 3 % i ORACEA-gruppen og med en hyppighed, der var mindst 1 % højere end i placebo-gruppen, var nasofaryngitis, diare og hypertension.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger hos ORACEA-patienter i de pivotale, kliniske forsøg, dvs. bivirkninger, hvor hyppigheden i ORACEA-gruppen var højere end hyppigheden i placebo-gruppen (med $\geq 1\%$).

Bivirkninger indberettet for tetracyklin-antibiotika som klasse er opstillet efter tabellen. Kategorierne for hyppighed er:

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig: $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$
Sjælden: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$
Meget sjælden: $< 1/10\ 000$

Bivirkninger^a hos ORACEA-gruppen i pivotale, placebokontrollerede studier hos patienter med rosacea:

MedDRA systemorganklasse	Almindelig: Hyppighed $\geq 1/100 < 1/10$
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis Sinusitis Svampeinfektion
Psyriske forstyrrelser	Angst
Nervesystemet	Sinus-hovedpine
Vaskulære sygdomme	Hypertension
Mave-tarmkanalen	Diare Mavesmerte, øvre del af maven Mundtørhed
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerte
Undersøgelser	ASAT forhøjet Blodtryk forhøjet LDH i blodet forhøjet Blodsukker forhøjet

^a Defineret som bivirkninger, hvis hyppighed med ORACEA var højere end med placebo (med mindst 1%)

Følgende bivirkninger er observeret hos patienter, der får tetracykliner:

Infektioner og parasitære sygdomme:

Meget sjælden: Anogenital candidiasis

Blod og lymfesystem:

Sjælden: Trombocytopeni, neutropeni, eosinofili

Meget sjælden: Hæmolytisk anæmi

Immunsystemet:

Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylakse

Der har også været rapporter om: Anafylaktoid purpura

Det endokrine system:

Meget sjælden: Brun-sort mikroskopisk misfarvning af skjoldbruskkirtelvævet er blevet indberettet i forbindelse med langvarig brug af tetracykliner. Skjoldbruskkirtelfunktionen er normal.

Nervesystemet:

Sjælden: Benign intrakraniel hypertension

Meget sjælden: Udbulende fontanelle hos spædbørn

Behandlingen bør ophøre, hvis der er tegn på udvikling af forhøjet intrakranielt tryk. Disse tilstande forsvandt hurtigt, når behandlingen med lægemidlet blev afbrudt.

Hjerte:

Sjælden: Pericarditis

Mave-tarmkanalen:

Sjælden: Kvalme, opkastning, diare, anoreksi

Meget sjælden: Glossitis, dysfagi, enterocolitis. Oesophagitis og ulceration i spiserøret er indberettet hyppigst hos patienter, der har fået administreret hyclat-saltet i kapselform. De fleste af disse patienter tog medicinen lige inden, de gik i seng.

Lever og galdeveje:

Sjælden: Levertoksicitet

Hud og subkutane væv:

Sjælden: Makulopapulært og erytematøst udslæt, lysoverfølsomhed af huden, urticaria

Meget sjælden: Eksfoliativ dermatitis, angioneurotisk ødem

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Meget sjælden: Forværring af systemisk lupus erythematosus

Nyrer og urinveje:

Sjælden: Forhøjet blodurea.

De hyppigheder, der er typiske for lægemidler i gruppen af tetracykliner, vil optræde med mindre sandsynlighed under medicinering med ORACEA på grund af den reducerede dosering og de relativt lave plasmaniveauer. Lægen bør dog altid være opmærksom på, at der kan opstå bivirkninger og overvåge patienterne i overensstemmelse hermed.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Der er til dato ikke beskrevet tilfælde af signifikant akut toksicitet i tilfælde af en enkelt oral indtagelse af flere terapeutiske doser doxycyclin. Der er dog i tilfælde af overdosering risiko for parenkymatøs lever- og nyreskade samt pancreatitis.

Behandling:

Den normale dosis ORACEA er mindre end halvdelen af de sædvanlige doser doxycyclin, der anvendes til antimikrobiel behandling. Lægen bør derfor huske på, at overdosering i mange tilfælde med sandsynlighed vil give koncentrationer af doxycyclin i blodet, der ligger inden for det terapeutiske område for antimikrobiel behandling, for hvilken der findes en stor mængde data, der understøtter sikkerheden af lægemidlet. I disse tilfælde anbefales det at overvåge patienten. I tilfælde af signifikant overdosering bør behandlingen med doxycyclin afbrydes omgående, og der bør startes symptomatisk behandling efter behov.

Intestinal absorption af ikke absorberet doxycyclin bør minimeres ved administration af antacider, der indeholder magnesium- eller kalciumsalte med henblik på at producere ikke-absorberbare chelatkomplekser af doxycyclin. Gastrisk lavage bør overvejes.

Dialyse ændrer ikke doxycyclins halveringstid i serum og vil derfor ikke være gavnlig til behandling af en overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielt lægemiddel til systemisk brug, tetracykliner.
ATC-kode: J01AA02.

Virkningsmekanisme: Patofysiologien af de inflammatoriske læsioner af rosacea er, delvis, en manifestation af en neutrofil-medieret proces. Doxycyclin har vist sig at hæmme neutrofilers aktivitet og flere proinflammatoriske reaktioner, herunder de der associeres med fosfolipase A₂, endogen nitrit-oxid og interleukin-6. Den kliniske betydning af disse fund er ukendt.

Plasmakoncentrationen af doxycyclin efter administration af ORACEA ligger ret langt under det niveau, der kræves til at hæmme de mikroorganismer, der normalt associeres med bakteriesygdomme.

In vivo mikrobiologiske studier, der anvendte lignende eksponering for det aktive stof i 6 til 18 måneder, kunne ikke påvise nogen virkning på den dominerende bakterieflora, der blev indsamlet fra mundhulen, huden, tarmkanalen og vagina. Det kan dog ikke udelukkes, at langtidsbrug af ORACEA kan føre til udvikling af resistente tarmbakterier såsom Enterobacteriaceae og Enterococci samt til opformering af resistensgener.

ORACEA er blevet evalueret i to pivotale, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede, 16-ugers studier med 537 patienter med rosacea (10 til 40 papula og pustula og to eller færre nodula). I begge studier var middelreduktionen i det totale antal inflammatoriske læsioner signifikant højere i ORACEA-gruppen end i placebo-gruppen:

Middel ændring fra baseline til uge 16 i det totale antal inflammatoriske læsioner:

	Studie 1		Studie 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Middel (SD) ændring fra baseline	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Middel forskel mellem grupperne (95 % konfidensgrænser)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-værdi ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p-værdi for behandlingsforskel i ændring fra baseline (ANOVA)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Doxycyclin absorberes næsten fuldstændig efter oral administration. Efter oral administration af ORACEA var middel peak-plasmakoncentrationer 510 ng/ml efter en enkelt dosis og 600 ng/ml ved steady-state (dag 7). Peak-plasmaniveauer blev normalt opnået 2 til 3 timer efter administrationen. Samtidig administration med et fedt- og proteinholdigt måltid, der inkluderede mælkeprodukter,

reducerede biotilgængeligheden (AUC) af doxycyclin fra ORACEA med cirka 20 % og reducerede peak plasmaniveauet med 43 %.

Distribution, metabolisme og elimination:

Doxycyclin er mere end 90 % bundet til plasmaproteiner og har et tilsyneladende distributionsvolumen på 50 liter. Doxycyclins vigtigste metaboliske vej er ikke identificeret, men enzyminducere nedsætter halveringstiden af doxycyclin.

Doxycyclin udskilles i urin og fæces som uændret aktivt stof. Mellem 40 % og 60 % af en administreret dosis kan genfindes i urinen efter 92 timer, og cirka 30 % kan genfindes i fæces. Doxycyclins terminale elimineringshalveringstid efter administration af ORACEA var cirka 21 timer efter en enkelt dosis og cirka 23 timer ved steady-state.

Farmakokinetikken hos specielle populationer:

Halveringstiden for doxycyclin ændres ikke signifikant hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Doxycyclin elimineres ikke i særlig stor grad under hæmodialyse.

Der er ingen information vedrørende doxycyclins farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Bivirkninger, der blev observeret i dyreforsøg med gentagne doser, omfattede hyperpigmentering af skjoldbruskkirtlen samt tubulær degeneration i nyrerne. Disse bivirkninger blev set ved eksponeringer, der var 1,5 til 2 gange højere end dem, der blev set hos mennesker, der fik administreret ORACEA ved den foreslåede dosis. Den kliniske relevans af disse fund er stadig ikke kendt.

Doxycyclin viste ingen mutagen aktivitet og ingen overbevisende evidens af klastogen aktivitet. I et karcinogenicitetsstudie med rotter blev der hos hunrotter observeret en stigning i godartede tumorer i brystkirtlen (fibroadenom), uterus (polyp) og skjoldbruskkirtlen (C-celle-adenom).

Hos rotter forårsagede doser på 50 mg/kg/dag doxycyclin et fald i sædcellernes hastighed i lige linje men påvirkede ikke mandlig eller kvindelig fertilitet eller sædcellernes morfologi. Ved denne dosis er den systemiske eksponering hos rotterne sandsynligvis cirka 4 gange så stor, som den der ses hos mennesker, der tager den anbefalede dosis ORACEA. Doser højere end 50 mg/kg/dag havde en ugunstig virkning på fertiliteten og reproduktiviteten hos rotterne. Et peri-/postnalt toksicitetsstudie med rotter afslørede ingen signifikante virkninger ved de terapeutisk relevante doser. Doxycyclin har vist sig at krydse placenta, og data i litteraturen antyder, at tetracykliner kan have toksiske virkninger på det udviklende foster.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapslens skal

Gelatine

Jernoxid, sort

Jernoxid, rød

Jernoxid, gul

Titaniumdioxid

Trykblæk

Shellak
Propylenglykol
Jernoxid, sort
Indigokarmin aluminium lake
Allura rød AC aluminium lake
Brilliant Blue FCF aluminium lake
D & C gul nr. 10 aluminium lake
Opacode sort S-1-8115
Opacode sort S-1-8114

Kapslens indhold

Hypromellose
Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)
Triethylcitrat
Talkum
Opadry beige YS-1-17274-A (hypromellose 3cP/6cP, titaniumdioxid, makrogol 400, gul jernoxid, rød jernoxid, polysorbat 80)
Sukkersfærer (majsstivelse, sukrose)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC/Aclar-blister

Pakningsstørrelse: 56 kapsler i 4 strips hver af 14 stk.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I – skal udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{Tlf.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Skal udfyldes nationalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

[Skal udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Skal udfyldes nationalt]

B. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
doxycyclin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 40 mg doxycyclin (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sukrose
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 hårde kapsler med modificeret udløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Synkes hele, må ikke knuses eller tygges. Tages sammen med vand.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se Bilag I – skal udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{Tlf.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Skal udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batchnr.:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Skal udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Skal udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Skal udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

ALUMINIUM/PVC/ACLAR-BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
doxycyclin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I – skal udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batchnr.

5. ANDET

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

C. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Doxycyclin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret ORACEA til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. ORACEAS virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage ORACEA
3. Sådan skal De tage ORACEA
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De ORACEA
6. Yderligere oplysninger

1. ORACEAS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

ORACEA er et lægemiddel til voksne, der anvendes til at reducere filipenser eller røde knopper i ansigtet, som er forårsaget af en hudsygdom, der hedder rosacea.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE ORACEA

Tag ikke ORACEA

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for medicin af tetracyklin-typen, herunder doxycyclin eller minocyclin eller et af de øvrige indholdsstoffer i ORACEA (se pkt. 6.).
- hvis De er gravid, bør De ikke anvende ORACEA fra den 4. måned, da det kan skade det ufødte barn. Hvis De har mistanke om, eller hvis De finder ud af, at De er gravid, mens De tager ORACEA, skal De omgående kontakte Deres læge.
- hvis De har en lidelse, der medfører mangel på syre i maven (aklorhydri), eller hvis De er blevet opereret i den øvre del af tarmene (kaldet duodenum).

ORACEA må ikke tages af spædbørn og børn under 12 år, da det kan medføre permanent misfarvning af tænderne eller problemer med tandudviklingen.

Vær ekstra forsigtig med at tage ORACEA

Fortæl det til Deres læge

- hvis De har en leversygdom
- hvis De tidligere har været prædisponeret for candidiasis overvækst, eller hvis De i øjeblikket har en gær- eller svampeinfektion i munden eller i vagina
- hvis De lider af en muskelsygdom, der kaldes myasteni (myasthenia gravis)
- hvis De lider af colitis (betændelse i tyktarmen)
- hvis De har irritation eller sår i spiserøret
- hvis De har den type rosacea, der påvirker øjnene
- hvis De udsætter Deres hud for stærk solskin eller kunstigt sollys, da nogle mennesker, der tager medicin med det aktive stof, doxycyclin, kan få svære solforbrændinger. De bør overveje at bruge solcreme for at reducere risikoen for solforbrændinger. Hvis Deres hud bliver solskoldet, skal De holde op med at tage ORACEA.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

ORACEA og visse andre lægemidler vil muligvis ikke virke korrekt, når de tages samtidig. Fortæl Deres læge om anden medicin, De tager, eller som De planlægger at tage, mens De tager ORACEA.

- ORACEA bør ikke anvendes samtidig med medicinen isotretinoin på grund af risikoen for øget tryk i hjernen. Isotretinoin ordineres til patienter med alvorlige tilfælde af akne.
- De må ikke tage anticider, multi-vitaminer eller andre produkter, der indeholder kalk (såsom mælk og mælkeprodukter samt frugtsaft, der indeholder kalk), aluminium, magnesium (herunder quinapril-tabletter, som tages mod for højt blodtryk), jern eller bismuth eller kolestyramin, aktivt kul eller sukralfat før 2 til 3 timer efter indtagelse af ORACEA. Disse typer medicin kan nedsætte virkningen af ORACEA, hvis de tages samtidig.
- Andre behandlinger for mavesår eller halsbrand kan ligeledes nedsætte virkningen af ORACEA, og de bør ikke tages før mindst to timer efter indtagelse af ORACEA.
- Hvis De tager blodfortyndende medicin, vil Deres læge muligvis være nødt til at ændre doseringen af Deres blodfortyndende medicin.
- Hvis De tager visse behandlingen for diabetes, vil Deres læge muligvis være nødt til at undersøge, hvorvidt Deres dosis af diabetes-behandlingen skal ændres.
- Der er en mulighed for, at ORACEA nedsætter effekten af p-piller, hvilket kan resultere i graviditet.
- ORACEA kan gøre visse antibiotika, herunder penicilliner, mindre effektive.
- Indtagelse af barbiturater (sovepiller eller korttidsvirkende smertelindrende medicin), rifampicin (mod tuberkulose), carbamazepin (mod epilepsi), diphenylhydantoin og phenytoin (anfald i hjernen), primidon (krampestillende) eller cyclosporin (i forbindelse med organtransplantation) kan reducere det tidsrum, hvor ORACEA forbliver aktivt i kroppen.
- Brug af ORACEA sammen med narkosemidlet methoxyfluoran kan give alvorlig skade på nyrerne.

Brug af ORACEA sammen med mad og drikke

Tag altid ORACEA sammen med rigelige mængder vand for at skylle kapslen ned, da dette nedsætter risikoen for irritation eller sårdannelse i halsen eller spiserøret.

Indtag ikke mælk eller mælkeprodukter på samme tidspunkt som ORACEA, da disse produkter indeholder kalk, som kan nedsætte virkningen af ORACEA. Vent 2 til 3 timer efter, at De har taget deres daglige dosis ORACEA, inden De drikker eller spiser mælkeprodukter.

Graviditet og amning

ORACEA må ikke anvendes ***under graviditet, da det kan medføre permanent misfarvning af tænderne hos det ufødte barn.***

ORACEA bør ikke anvendes i længere perioder af ammende mødre, da det kan medføre misfarvning af tænderne og reducere knoglevæksten hos det ammende barn.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ORACEA påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ORACEA

ORACEA indeholder sukker (sukrose). Hvis Deres læge har fortalt Dem, at der er visse sukkerstoffer, De ikke kan tåle, skal De kontakte Deres læge, inden De tager denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE ORACEA

Tag altid ORACEA nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

De skal tage én kapsel ORACEA hver dag om morgenen. Synk kapslen hel; kapslen må ikke tygges. De skal tage ORACEA sammen med et stort glas vand, mens De sidder ned eller står op. Dette vil hjælpe med til at undgå irritation i halsen.

Hvis De har taget for meget ORACEA

Hvis De tager en overdosis af ORACEA, er der risiko for beskadigelse af lever, nyrer eller bugspytkirtel.

Hvis De har taget flere ORACEA kapsler, end De skulle, skal De omgående spørge Deres læge til råds.

Hvis De har glemt at tage ORACEA

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte kapsel.

Hvis De holder op med at tage ORACEA

De bør fortsætte med at tage ORACEA, indtil Deres læge fortæller Dem, at De skal standse.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ORACEA kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger

Følgende bivirkninger kan optræde almindeligt (påvirker 1 til 10 ud af 100 brugere) under behandlingen med ORACEA:

- Betændelse i næse og hals
- Betændelse i bihulerne
- Svampeinfektion
- Angst
- Sinus-hovedpine
- Højt eller forhøjet blodtryk
- Diare
- Smerte i den øvre del af maven
- Mundtørhed
- Rygsmerter
- Smerte
- Ændringer i nogle blodprøver (mængden af sukker i blodet eller ændring i prøver af leverfunktion).

Sjældne bivirkninger

Følgende bivirkninger kan optræde sjældent (påvirker 1 til 10 ud af 10 000 brugere) under behandlingen med den type medicin, som ORACEA tilhører (tetracykliner):

- Allergiske reaktioner (overfølsomhedsreaktioner) i hele kroppen*
- Ændringer i antallet eller typen af visse blodceller
- Øget tryk i hjernen
- Betændelse i den membran, der omgiver hjertet
- Kvalme, opkastning, anoreksi
- Leverskade

- Udslæt i huden eller nældefeber
- Unormal reaktion i huden over for sollys
- Forhøjet niveau af urea i blodet

Meget sjældne bivirkninger

Følgende bivirkninger kan optræde meget sjældent (påvirker færre end 1 ud af 10 000 brugere) under behandlingen med den type medicin, som ORACEA tilhører (tetracykliner):

- Allergisk reaktion, der medfører hævelse af øjne, læber eller tunge*
- Gærinfektion rundt om endetarmsåbningen eller kønsdelene
- Beskadigelse af de røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi)
- Betændelse i tungen
- Synkebesvær
- Betændelse i tarmene
- Betændelse eller sår dannelse i spiserøret
- Betændelse i huden, der medfører skeldannelse
- Forværring af den immunsygdom, der kaldes systemisk lupus erythematosus (SLE)

* Kontakt omgående Deres læge, eller henvend Dem på skadestuen, hvis De får bivirkninger såsom hævelse i ansigt, læber, tunge og hals, åndedrætsbesvær, nældefeber eller kløende hud eller øjne, eller hurtige hjerteslag (palpitationer), eller hvis De føler, at De skal besvime. Disse bivirkninger kan være symptomer på en svær allergisk reaktion (overfølsomhedsreaktion).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE ORACEA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ORACEA efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ORACEA indeholder:

- Aktivt stof: doxycyclin. Hver kapsel indeholder 40 mg doxycyclin (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellose, methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1), triethylcitrat, talkum, Opadry beige YS-1-17274-A (hypromellose 3cP/6cP, titaniumdioxid, makrogol 400, gul jernoxid, rød jernoxid, polysorbat 80), sukkersfærer (majsstivelse, sukrose).

Kapsler: gelatine, sort jernoxid, rød jernoxid, gul jernoxid, titaniumdioxid

Trykblæk: shellak, propylenglykol, sort jernoxid, indigokarmin aluminium lake, allura rød AC aluminium lake, brilliant blue FCF aluminium lake, D & C gul nr. 10 aluminium lake, Opacode sort S-1-8115, Opacode sort S-1-8114.

ORACEAS udseende og pakningsstørrelse

ORACEA er en kapsel med modificeret udløsning.

Kapslerne er beige og påtrykt "CGPI 40".

Hver pakke indeholder 56 kapsler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se Bilag I – Skal udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{Tlf.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

Dette lægemiddel er godkendt i EEA-medlemsstaterne under følgende navne:

SE - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

UK - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

DE - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

IE - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

AT - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

FI - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

LU - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

NL - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

IT - ORACEA 40 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

De nationale kompetente myndigheder skal, koordineret af referencemedlemsstaten, sikre at følgende betingelser opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Ansøgeren skal udføre en mikrobiologisk postmarketingsundersøgelse for yderligere at belyse risikoen for fremkomst af resistens blandt mikroflora i tarmene og de øvre luftveje i forbindelse med langvarig brug af Oracea og forpligte sig til indsende en undersøgelsesprotokol inden for 32 måneder efter godkendelsen. Formålet, designet og slutpunkterne skal være i overensstemmelse med lignende undersøgelser, hvis resultater er publiceret. Ansøgeren skal desuden samtykke i at færdiggøre undersøgelsen og indsende en rapport inden for et rimeligt tidsrum (for eksempel 2 år) fra godkendelsesdatoen.