

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE, ART DER  
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS,  
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S) IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA	40 mg	Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Finnland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA	40 mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Deutschland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA	40 mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Irland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA <sup>1</sup>	40 mg	Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Italien		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA	40 mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Luxemburg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA	40 mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Niederlande		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA <sup>2</sup>	40 mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Schweden		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA	40 mg	Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

<sup>1</sup> Die Genehmigung der Bezeichnung steht noch aus

<sup>2</sup> Die Genehmigung der Bezeichnung steht noch aus

Vereinigtes Königreich		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Deutschland	ORACEA	40 mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
---------------------------	--	---	--------	-------	------------------------	------------------

## **ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA  
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES  
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ORACEA

Die Rosazea ist eine bekannte chronische Hautkrankheit, die oft mit Remissionen und Exazerbationen einhergeht und hauptsächlich das Gesicht betrifft. Zusätzlich zu den körperlichen Beschwerden verursacht sie deshalb oft erhebliche psychische Probleme. Die Behandlung der Rosazea zielt in erster Linie darauf ab, die Ausprägung der papulopustulösen Effloreszenzen zu vermindern. Die anderen Komponenten der Erkrankung, Erythem und Teleangiektasien, lassen sich dagegen nur schwer beeinflussen. Die einzige derzeit in weiten Teilen der EU zugelassene Therapie sind Mittel zur topischen Anwendung, die Metronidazol oder Azelainsäure enthalten. Diese Mittel sind zweimal täglich aufzutragen und können lokale Nebenwirkungen wie Hautirritationen oder eine Verschlechterung der Rosazea verursachen. Doxycyclin wird – in der Regel mit 100-200 mg/Tag dosiert – seit über 25 Jahren in der klinischen Praxis verbreitet zur Behandlung verschiedener Infektionskrankheiten eingesetzt und hat ein gut dokumentiertes Sicherheitsprofil. In verschiedenen internationalen Leitlinien wird Doxycyclin auch häufig zur Behandlung der Rosazea empfohlen, es ist für diese Indikation jedoch nur in wenigen EU-Staaten zugelassen. Dementsprechend ist die Off-Label-Verordnung von Doxycyclin zur Langzeitbehandlung (über Monate bis mehrere Jahre) der Acne vulgaris in der klinischen Praxis verbreitet. Dabei liegen die verwendeten Dosen in der Regel höher (100 mg/Tag) als die für Oracea vorgeschlagene Dosierung von 40 mg/Tag, was vermutlich das Risiko für Nebenwirkungen wie die Resistenzentwicklung von Keimen der kommensalen Flora erhöht. Der vorliegende Antrag für Oracea (Doxycyclin 40 mg) bezieht sich daher nicht auf eine neue chemische Substanz, sondern auf die Entwicklung einer Formulierung für die einmal-tägliche Anwendung, durch die eine Gleichgewichtskonzentration von Doxycyclin im entzündungshemmenden, aber nicht antimikrobiell wirksamen Bereich erzielt werden könnte.

Das Verfahren wurde an den CHMP verwiesen, der eine Reihe von Punkten in Form einer Fragenliste zur Sprache brachte und anschließend eine Liste ausstehender Punkte zusammenstellte, auf die der Antragsteller antwortete.

Der CHMP vertrat die Auffassung, dass die Sicherheit von Doxycyclin in der Dosierung von 100-200 mg/Tag über viele Jahrzehnte klinischer Anwendung nachgewiesen worden ist und somit keine Bedenken zur Verträglichkeit der niedrigeren Dosis von Oracea bestehen sollten. Die klinischen Studien ergaben keine Hinweise auf behandlungsbedingte schwerwiegende UE und die Verträglichkeit hing offensichtlich nicht von Geschlecht und Alter des Patienten oder der Schwere der Erkrankung ab. Im Gegensatz zu höheren, antimikrobiell wirksamen Dosen von Doxycyclin, die zu Resistenzentwicklung und Überwachsen von opportunistischen Keimen führen können, bestätigt die Erfahrung aus klinischen Langzeitstudien mit Doxycyclin 40 mg/Tag die gute Verträglichkeit auch langfristiger Behandlungen mit Doxycyclin in dieser Dosierung. Auch während der Nachzulassungsbeobachtung wurden keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken offenbar. Insgesamt wurden schätzungsweise seit der Zulassung mehr als 400 000 Rezepte für Oracea bis November 2007 in den U.S.A. eingelöst, und durch die Nachzulassungsbeobachtung wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Der Antragsteller demonstrierte die klinische Wirksamkeit von Oracea in Monotherapie zur Reduzierung der Anzahl papulopustulöser Effloreszenzen durch zwei doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studien an über 530 Patienten. Beide Studien zeigten die signifikante Überlegenheit von Oracea über Plazebo. Da keine formalen Dosis-Wirkungs-Untersuchungen durchgeführt worden waren, wurden die Phase-III-Daten analysiert, um das Vorhandensein einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zu überprüfen. Der Antragsteller zog daraus den Schluss, dass höhere mg/kg-Dosen zwar zu höheren Plasmaspiegeln, nicht aber zu erhöhter klinischer Wirksamkeit führten und dass Doxycyclin in entzündungshemmender Dosis (40-mg-Formulierung) eine maximale antiinflammatorische Wirkung bei der Therapie der Rosazea erzielt. Die Annahme der Nichtunterlegenheit des Dosisregimes von Oracea wird zusätzlich durch die vorläufigen Ergebnisse einer Studie gestützt, in der Oracea (40 mg Doxycyclin) mit 100 mg/Tag Doxycyclin (jeweils in

Kombination mit der topischen Anwendung von Metronidazol) verglichen wurde. Unter der Voraussetzung, dass die beantragte Indikation durch den primären Endpunkt der zulassungsentscheidenden Studien adäquat reflektiert wird – wovon derzeit auszugehen ist –, vertritt der CHMP die Auffassung, dass die Wirksamkeit durch die bisher untersuchten Kollektive in den vorgelegten Phase-III-Studien ausreichend nachgewiesen wurde.

Der Antragsteller begegnete Bedenken darüber, dass keine Vergleichsstudie vorgelegt worden war, mit dem Argument, dass eine kontrollierte klinische Studie mit einem wirkstoffhaltigen Vergleichspräparat (z.B. systemisch angewendetem Doxycyclin) nicht erforderlich sei, weil für das Entwicklungsprogramm im Einklang mit den ICH-Leitlinien CPMP/ICH/291/95 und CPMP/ICH/135/95 kein wirkstoffhaltiges Vergleichspräparat erforderlich ist und im Einklang mit der E10-Handlungsempfehlung zur Festlegung der Kontrollgruppe in klinischen Studien (CPMP/ICH/364/96) der Einsatz einer Placebo-Kontrollgruppe als am besten geeignetes Design angesehen wird, soweit dies ethisch und praktisch machbar ist. Der Antragsteller vertrat die Auffassung, dass Vergleichsstudien mit einem anderen wirkstoffhaltigen Präparat im Fall von Oracea weder praktikabel noch gerechtfertigt wären. Zudem fehlen gut charakterisierte Vergleichspräparate, da nur sehr wenige EU-Staaten die Anwendung von Doxycyclin (mit 100 mg/Tag) für die Indikation Rosazea zugelassen haben und durch die Untersuchung zweier nicht zugelassener Medikamente (Doxycyclin 100 mg und Oracea) in einer klinischen Studie neue Schwierigkeiten entstehen könnten. Es wurden jedoch Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Oracea in Kombination mit anderen Wirkstoffen wie z.B. Metronidazol durchgeführt, die zeigten, dass die zusätzliche Behandlung mit Oracea der Behandlung mit Metronidazol allein weit überlegen ist und dass dabei kein Wirksamkeitsunterschied zwischen niedrigen und hohen Dosen von Doxycyclin festzustellen war. Der CHMP stimmte der Auffassung der ICH-Leitlinie zu, dass ein wirkstoffhaltiges Vergleichspräparat nicht erforderlich sei, wenn die Anwendung von Placebo in der Kontrollgruppe ethisch und praktisch machbar ist. Die Indikation Rosazea gemäß der in den Einschlusskriterien für die Studie festgelegten Definition erfülle die Kriterien für diese Vorgehensweise. Daher betrachtete der CHMP den klinischen Wirksamkeitsnachweis für Oracea durch die beiden placebokontrollierten Phase-III-Studien als ausreichend und den entsprechenden Punkt als geklärt.

Hinsichtlich des Risikos einer Resistenzbildung legte der Antragsteller Daten aus mehreren Studien vor, die zeigten, dass sich unter der 100-mg-Dosis von Doxycyclin in deutlichem Umfang resistente Stämme in der oralen und intestinalen Bakterienflora entwickeln. Sechs Studien befassten sich mit der Resistenzentwicklung unter niedrig dosiertem Doxycyclin (40 mg/Tag) und konzentrierten sich dabei auf die Auswirkungen auf die intestinale Keimflora, die subgingival und im Speichel vorhandene Flora sowie die Hautkeime. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie von Walker et al. (2005) untersuchte die Wirkung von Doxycyclin in einer Dosis 2x20 mg/Tag und fand keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Wirkstoffgruppe und der Placebogruppe in Bezug auf die Entwicklung doxycyclin- oder multiresistenter Bakterien in Stuhlproben und Vaginalsekret. Hinsichtlich der Doxycyclin-Exposition der Bakterien im therapeutischen Zielgebiet bezog sich der Antragsteller auf verschiedene Veröffentlichungen, in denen ausgesagt wurde, dass die Konzentrationen des antibakteriell wirksamen Arzneimittels dort sehr niedrig sind und daher auch nur einen geringen Resistenzdruck verursachen. Nach Anwendung der 40-mg-Formulierung mit modifizierter Freisetzung von Doxycyclin liegt die maximal ausgeschiedene Doxycyclin-Konzentration unabhängig vom Ausscheidungsmechanismus bei 0,03-0,16 mg/l. Die Bindung von Doxycyclin an Plasmaproteine, epidermales Gewebe und Fäzes muss berücksichtigt werden, da nur der freie Doxycyclin-Anteil (10%) nach oraler Einnahme von 40 mg Doxycyclin antibakteriell wirksam wird. Der Antragsteller legte zusätzlich Daten aus sechs placebokontrollierten Studien an über 400 Patienten vor, aus denen sich keine Hinweise für vermehrte Resistenzen der mikrobiellen Flora in Gastrointestinaltrakt (Fäzes), Vagina, Haut, Speichel oder Zahnbelag nach einer Langzeittherapie mit Doxycyclin 40 mg/Tag über 6 bis 18 Monate ergaben. Dies steht im Einklang mit pharmakokinetischen Untersuchungen zur Exposition im therapeutischen Zielgebiet. Auf der Grundlage dieser Befunde darf man wissenschaftlich begründet annehmen, dass Auswirkungen von niedrig dosiertem Doxycyclin auf die normale Standortflora wie *E. coli*, Enterokokken, Staphylokokken und Streptokokken so gut wie nicht vorhanden und das Risiko einer Resistenzentwicklung vernachlässigbar gering ist.

Der CHMP nimmt zur Kenntnis, dass die vorliegenden Studien und pharmakokinetischen Daten für Oracea (40 mg Doxycyclin/Tag) eine geringere Wahrscheinlichkeit für Resistenzentwicklungen in der normalen Keimflora anzeigen als für 100 mg Doxycyclin/Tag, und betrachtet diesen Punkt daher nicht als wesentlichen Einwand gegen die Zulassung des Arzneimittels. Allerdings sind weitere Kenntnisse über die ökologischen Auswirkungen einer langfristigen Anwendung von niedrig dosiertem Doxycyclin sehr wünschenswert, und der Antragsteller wird daher aufgefordert, sich zu verpflichten, innerhalb von 3 Monaten nach der Zulassung einen Prüfplan für eine klinische Nachzulassungsstudie mit solidem Design zur Untersuchung der Resistenzentwicklung von relevanten Bakteriengruppen im Intestinal- und oberen Atemtrakt zur Validierung vorzulegen und dann eine entsprechende Studie durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Studie sollten den relevanten zuständigen nationalen Behörden zur Bewertung vorgelegt werden. Der Antragsteller wurde ferner aufgefordert, Informationen zu diesem Punkt in die Abschnitte 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen.

Weiterhin erkennt der CHMP die Schwierigkeiten an, die die Einteilung in verschiedene Rosazea-Untergruppen bereitet, da die Symptome zwischen den einzelnen Subtypen häufig überlappen. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass Oracea für die Behandlung der Papeln und Pusteln und nicht zur Behandlung des gesamten Krankheitsbildes Rosazea oder eines bestimmten Subtyps entwickelt wurde. Auch die Erklärung zum Ausschlusskriterium „Anzahl der Knoten“ befand der CHMP als zufrieden stellend, da im Rahmen der beantragten Indikation keine Wirkung auf die Knoten postuliert wird. Hinsichtlich des Erythems vertrat der CHMP die Auffassung, dass sich zwar kein positiver Effekt auf das Erythem nachweisen lässt, jedoch auch keine Hinweise für ein Risiko zur Verschlechterung des Erythems unter Behandlung mit Oracea vorliegen. Darüber hinaus vertrat der CHMP die Auffassung, dass zwar die Wirksamkeit von Doxycyclin in der Dosierung 40 mg/Tag bei Patienten mit okulärer Rosazea nicht gezeigt wurde, andererseits aber die Literaturangaben in Kombination mit den Ergebnissen der beiden vorgelegten plazebokontrollierten Studien keine besonderen Sicherheitsbedenken für diese Untergruppe erkennen ließen. Der CHMP schlug eine Änderung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vor, um zu vermeiden, dass Patienten mit okulärer Rosazea die Behandlung vorenthalten wird. Nach Auffassung des CHMP ist ferner die Erhebung als relevant anzusehen, mit der der Antragsteller belegte, dass papulopustulöse Effloreszenzen von Dermatologen leicht zu erkennen und zu beurteilen sind und damit einen qualitativen wie auch quantitativen Messparameter darstellen. Dementsprechend wird auch die aktuell beantragte Indikation als klinisch anwendbar und praktikabel beurteilt.

Abschließend stellt der CHMP fest, dass die Wirksamkeit von Oracea zur Reduktion papulopustulöser Effloreszenzen bei erwachsenen Patienten mitfazialer Rosazea ausreichend belegt wurde. Die umfassenden klinischen Erfahrungen mit der Doxycyclin-Langzeitbehandlung in höheren Dosen (100-200 mg/Tag) sowie die Tatsache, dass alle durchgeführten Phase-III-Studien auf eine gute Verträglichkeit von Oracea hindeuten und ein ähnliches Sicherheitsprofil wie für Plazebo zeigen, geben hierbei genügend Sicherheit. Allerdings konnten die vorgelegten Daten zum Fehlen eines Selektionsrisikos für antibiotikaresistente Keime in der normalen Mikroflora aufgrund methodischer Limitationen nicht ganz überzeugen. Deshalb forderte der CHMP eine Zusage des Antragstellers für die Durchführung einer Nachzulassungsstudie in geeigneter Form, um das Risiko für Resistenzentwicklungen bei Keimen im Intestinal- und oberen Atemtrakt unter Langzeitbehandlung mit Oracea näher zu beleuchten. Geltungsbereich, Design und Endpunkte der Studie sollten sich dabei nach ähnlichen, in der Literatur veröffentlichten Studien richten und der Prüfplan sollte der zuständigen nationalen Behörde des Referenzmitgliedstaates innerhalb von drei Monaten nach der Zulassung vorgelegt und von dieser beurteilt und bestätigt werden. Der Antragsteller sollte innerhalb eines sinnvollen Zeitraums (z.B. 2 Jahre) nach der Zulassung die Studie fertig stellen und einen Ergebnisbericht vorlegen. Daneben wurde der Antragsteller aufgefordert, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Oracea in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 entsprechend der angenommenen Überarbeitung der Produktinformation zu ändern, da keine ausreichenden Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit okulärer Rosazea vorliegen.

Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung für Oracea wurde die aktuelle Situation der begrenzten Therapiemöglichkeiten bei Rosazea sowie auch die Tatsache berücksichtigt, dass Oracea voraussichtlich eine Alternative für die in den internationalen Leitlinien empfohlene Off-Label-Anwendung von Doxycyclin (oder anderen Tetrazyklinen) zur Behandlung der Rosazea bieten und damit das Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen senken wird. Der CHMP vertritt daher die Auffassung, dass die Vorteile des Inverkehrbringens eines systemisch anzuwendenden Arzneimittels wie Oracea für die vorliegende Indikation gegenüber dem Risikopotenzial für schädliche Wirkungen im Zusammenhang mit einer Resistenzentwicklung überwiegen, und beurteilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Oracea als positiv.

### **BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP erachtet die Wirksamkeit von Oracea zur Reduktion papulopustulöser Effloreszenzen bei erwachsenen Patienten mitfazialer Rosazea als ausreichend belegt.

- Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass die Verträglichkeit von Oracea gut ist, und erachtet das Sicherheitsprofil als zufriedenstellend angesichts der Verpflichtung des Antragstellers zur Durchführung einer Nachzulassungsstudie, wie in Anhang IV festgelegt, und zur Überarbeitung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, wie in Anhang III festgelegt.

- Der CHMP vertritt die Auffassung, dass die Vorteile des Inverkehrbringens eines systemisch anzuwendenden Arzneimittels wie Oracea für die vorliegende Indikation gegenüber dem Risikopotenzial für schädliche Wirkungen im Zusammenhang mit einer Resistenzentwicklung überwiegen, und beurteilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Oracea als positiv –

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind, für Oracea empfohlen. Die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV festgelegt.



### **ANHANG III**

#### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 40 mg Doxycyclin (als Monohydrat).

Sonstige(r) Bestandteil(e): Jede Kapsel enthält 102 – 150 mg Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Beige Kapsel der Größe Nr. 2 mit der Aufprägung "CGPI 40".

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

ORACEA ist indiziert für die Reduktion papulopustulärer Läsionen bei erwachsenen Patienten mit Gesichtsröse.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene einschließlich älterer Menschen:

**Die Tagesdosis beträgt 40 mg (1 Kapsel). Die Kapsel sollte am Morgen mit ausreichend Wasser eingenommen werden, um das Risiko ösophagealer Irritationen und Ulzerationen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).**

Die Patienten sollten nach 6 Wochen einer erneuten Beurteilung unterzogen werden. Bei ausbleibender Wirkung ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. In klinischen Studien wurden die Patienten über 16 Wochen behandelt. Nach Beendigung der Behandlung traten die Läsionen tendenziell nach 4-wöchiger Nachbeobachtung erneut auf. Daher wird empfohlen, die Patienten 4 Wochen nach Behandlungsende erneut einer Beurteilung zu unterziehen.

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung

ORACEA ist bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung oder solchen, die potentiell hepatotoxische Arzneimittel erhalten, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Doxycyclin ist bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Tetracycline oder einen der sonstigen Bestandteile.

Kleinkinder und Kinder bis 12 Jahre.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit einer bekannten Achlorhydrie oder solchen mit Verdacht auf eine Achlorhydrie, oder Patienten, bei denen ein operativer Eingriff mit Anlage einer Passageumgehung des Duodenums vorgenommen wurde, dürfen Doxycyclin nicht erhalten.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**ORACEA enthält Doxycyclin in einer Formulierung, die Plasmaspiegel erreicht, welche unter dem Schwellenwert für antimikrobiell wirksame Substanzen liegen. ORACEA darf nicht zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, die durch bekannte oder vermutete Doxycyclin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden.**

Feste Darreichungsformen von Tetracyclinen können Irritationen oder Ulzerationen des Ösophagus hervorrufen. Zur Vermeidung solcher Irritationen und Ulzerationen sollte das Arzneimittel mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (Wasser) eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). ORACEA sollte in aufrechter Körperhaltung im Sitzen oder im Stehen eingenommen werden.

Obgleich während der klinischen Studien zu ORACEA kein Überwachsen durch opportunistische Mikroorganismen wie Hefen beobachtet wurde, kann die Therapie mit Tetracyclinen in höheren Dosen zu einem Überwachsen mit nicht empfindlichen Mikroorganismen einschließlich Pilzen führen. Obwohl dies in klinischen Studien zu ORACEA nicht beobachtet wurde, kann die Anwendung von Tetracyclinen in höheren Dosen die Inzidenz einer vaginalen Candidiasis erhöhen. ORACEA sollte bei Patienten mit einer vorbekannten Prädisposition für eine Candidiasis-Überwachsung mit Vorsicht angewendet werden. Wird eine Superinfektion vermutet, sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, unter anderem ist auch die Beendigung der Behandlung mit ORACEA in Erwägung zu ziehen.

Die Behandlung mit höheren Dosen von Tetracyclinen ist assoziiert mit dem Auftreten von resistenten Darmbakterien wie Enterokokken und Enterobakterien. Obgleich dies während klinischer Studien mit niedrig dosiertem Doxycyclin (40 mg/Tag) nicht beobachtet wurde, kann das Risiko einer Resistenzentwicklung in der normalen Mikroflora bei mit ORACEA behandelten Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Die Blutspiegel von Doxycyclin bei mit ORACEA behandelten Patienten sind niedriger als die von mit herkömmlichen antimikrobiell wirksamen Formulierungen von Doxycyclin behandelten Patienten. Da jedoch keine Daten vorliegen, die die Unbedenklichkeit der Anwendung bei Leberfunktionsstörungen in dieser niedrigen Dosierung untermauern, sollte die Anwendung von ORACEA bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Patienten, die potentiell hepatotoxische Arzneimittel erhalten, mit Vorsicht erfolgen. Die antianabolische Wirkung von Tetracyclinen kann eine Erhöhung des Blutharnstickstoffs hervorrufen. Aus den bislang durchgeführten Studien geht hervor, dass dies unter der Anwendung von Doxycyclin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht auftritt.

Vorsicht ist geboten in der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis, bei denen das Risiko für eine Verschlimmerung der Erkrankung besteht.

Alle mit Doxycyclin einschließlich ORACEA behandelten Patienten sind anzuhalten, ausgedehnte Sonnenbäder oder Bestrahlungen mit künstlichem UV-Licht unter der Einnahme von Doxycyclin zu vermeiden und die Behandlung bei Auftreten einer Phototoxizität (z. B. Hauteruptionen etc.) zu

beenden. Auch ist an die Anwendung eines Sonnenschutzmittels oder eines Sunblockers zu denken. Bei ersten Anzeichen einer Lichtempfindlichkeit sollte die Behandlung beendet werden.

Wie auch bei der Anwendung von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln im Allgemeinen besteht ein Risiko für die Entwicklung einer pseudomembranösen Kolitis durch die Behandlung mit Doxycyclin. Entwickelt sich während der Behandlung mit ORACEA eine Diarrhoe, ist an die Möglichkeit einer pseudomembranösen Kolitis zu denken und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Dies kann das Absetzen von Doxycyclin und die Einleitung einer spezifischen antibiotischen Therapie beinhalten. Peristaltikhemmende Mittel dürfen in dieser Situation nicht angewendet werden.

ORACEA darf bei Patienten mit okulären Manifestationsformen der Rosacea (wie Rosacea ocularis und/oder Blepharitis/Entzündung der Meibom-Drüsen) nicht angewendet werden, da die für diese Population verfügbaren Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind. Wenn diese Manifestationen während der Behandlung auftreten, sollte ORACEA abgesetzt und der Patient an einen Ophthalmologen überwiesen werden.

Beim Menschen kann die Anwendung von Tetracyclinen während der Zahnentwicklung eine bleibende Verfärbung der Zähne (gelb-grau-braun) hervorrufen. Diese Reaktion tritt häufiger unter der langfristigen Anwendung des Arzneimittels auf, wurde aber auch nach wiederholten kurzzeitigen Behandlungszyklen beobachtet. Auch eine Schmelzhypoplasie wurde berichtet. Doxycyclin bildet ebenso wie andere Tetracycline einen stabilen Kalziumkomplex in knochenbildenden Geweben. Bei Frühgeborenen, die orale Tetracycline in Dosen von 25 mg/kg alle 6 Stunden erhalten hatten, wurde ein verzögertes Fibulawachstum beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass diese Erscheinung nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist.

Im Fall einer schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) müssen die Behandlung mit ORACEA sofort beendet und die üblichen Notfallmaßnahmen ergriffen werden (z. B. Verabreichung von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathikomimetika sowie, falls erforderlich, künstliche Beatmung).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Untenstehende Empfehlungen im Hinblick auf potentielle Wechselwirkungen zwischen Doxycyclin und anderen Arzneimitteln basieren auf Erfahrungen, die mit höheren Dosen gemacht wurden, wie sie im Allgemeinen in antimikrobiell wirksamen Doxycyclin-Formulierungen zur Anwendung kommen, nicht jedoch mit ORACEA. Allerdings liegt zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausreichend Datenmaterial vor, um sicher sein zu können, dass die für höhere Dosen von Doxycyclin beschriebenen Wechselwirkungen nicht auch in der Anwendung von ORACEA auftreten.

##### Wechselwirkungen, die Doxycyclin betreffen:

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Gastrointestinaltrakt kann durch bi- oder trivalente Ionen wie Aluminium, Zink, Kalzium (vorkommend z. B. in Milch, Milchprodukten und kalziumhaltigen Fruchtsäften), Magnesium (vorkommend z. B. in Antazida) oder durch Eisenpräparate, Aktivkohle, Cholestyramin, Bismuth, Chelate und Sucralfat gehemmt werden. Daher sollten solche Arzneimittel oder Nahrungsmittel frühestens 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme von Doxycyclin eingenommen bzw. verzehrt werden.

Arzneimittel, die den gastralen pH-Wert erhöhen, können die Aufnahme von Doxycyclin beeinträchtigen und sollten daher frühestens 2 Stunden nach der Einnahme von Doxycyclin angewendet werden.

Quinapril kann die Resorption von Doxycyclin aufgrund des hohen Magnesiumgehalts der Quinapriltableten vermindern.

Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Primidon, Phenytoin und chronischer Alkoholmissbrauch können den Abbau von Doxycyclin aufgrund der Enzyminduktion in der Leber beschleunigen und damit dessen Halbwertszeit verkürzen. Dies kann subtherapeutische Doxycyclinkonzentrationen zur Folge haben.

Berichten zufolge verkürzt die begleitende Gabe von Cyclosporin die Halbwertszeit von Doxycyclin.

#### Wechselwirkungen, die andere Arzneimittel betreffen:

*Die begleitende Gabe wird nicht empfohlen:*

Wenn Doxycyclin kurz vor, während oder nach Behandlungszyklen mit Isotretinoin verabreicht wird, besteht die Möglichkeit einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung der Arzneimittel, so dass es zu einem reversiblen intrakraniellen Liquordruckanstieg kommen kann (Pseudotumor cerebri). Eine begleitende Gabe sollte daher vermieden werden.

Bakteriostatisch wirkende Arzneimittel wie Doxycyclin können die bakterizide Wirkung von Penicillin und Betalaktamantibiotika beeinträchtigen. Es ist daher ratsam, Doxycyclin und Betalaktamantibiotika nicht kombiniert anzuwenden.

*Sonstige Wechselwirkungen:*

Für die kombinierte Anwendung von Tetracyclin und Methoxyfluran liegen Berichte über eine Nierentoxizität mit tödlichem Ausgang vor.

Es konnte gezeigt werden, dass Doxycyclin die blutzuckersenkende Wirkung oraler Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp verstärkt. Bei Verabreichung von Doxycyclin in Kombination mit diesen Arzneimitteln müssen die Blutzuckerspiegel kontrolliert und erforderlichenfalls die Dosen der Sulfonylharnstoffe reduziert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Doxycyclin die Prothrombinaktivität im Plasma unterdrückt und damit die Wirkung von Antikoagulanzen von Dicoumaroltyp verstärkt. Bei kombinierter Anwendung mit diesen Mitteln müssen die Gerinnungsparameter einschließlich INR kontrolliert und erforderlichenfalls die Dosen der Antikoagulanzen reduziert werden. Dabei ist dann auch an die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Blutungsereignisse zu denken.

Parallel zu oralen Kontrazeptiva angewendete Tetracycline haben in einigen wenigen Fällen zu einer Durchbruchblutung bzw. zu einer Schwangerschaft geführt.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogene Wirkung gezeigt. Beim Menschen hat die Anwendung von Tetracyclinen während einer begrenzten Zahl von Schwangerschaften bislang zu keinen spezifischen Fehlbildungen geführt.

Die Verabreichung von Tetracyclinen während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters hat bei den Nachkommen eine bleibende Verfärbung der Milchzähne zur Folge. Daher ist Doxycyclin während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei stillenden Frauen gehen Tetracycline in geringer Konzentration in die Muttermilch über. Doxycyclin darf bei stillenden Frauen nur über kurze Zeit angewendet werden. Die langfristige Gabe von Doxycyclin kann zu einer Aufnahme durch den Säugling in relevanten Mengen führen und wird

aufgrund des theoretischen Risikos einer Zahnverfärbung und eines verzögerten Knochenwachstums beim Säugling nicht empfohlen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Doxycyclin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In den Plazebo-kontrollierten Pivotalstudien zu ORACEA bei Rosacea wurden 269 Patienten mit ORACEA 40 mg einmal täglich und 268 Patienten mit Plazebo über 16 Wochen behandelt. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten insgesamt bei einem größeren Anteil der mit ORACEA behandelten Patienten (13,4 %) als bei den mit Plazebo behandelten Patienten (8,6 %) auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei mit ORACEA behandelten Patienten, d. h. solche, die unter der Behandlung mit ORACEA mit einer Häufigkeit von  $\geq 3\%$  auftraten und deren Häufigkeit mindestens 1 % höher war als unter der Behandlung mit dem Plazebo, waren Nasopharyngitis, Diarrhoe und Hypertonie.

In der untenstehenden Tabelle sind die in den klinischen Pivotalstudien unter der Behandlung mit ORACEA aufgetretenen Nebenwirkungen aufgeführt, d. h. diejenigen Nebenwirkungen, für die die Häufigkeit unter der Behandlung mit ORACEA höher war als die Häufigkeit unter der Behandlung mit dem Plazebo (um  $\geq 1\%$ ).

Die für die Antibiotika-Wirkstoffklasse der Tetracycline berichteten Nebenwirkungen sind im Anschluss an die Tabelle aufgeführt. Die verwendeten Häufigkeitsangaben sind:

- Häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$
- Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$
- Selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$
- Sehr selten:  $< 1/10.000$

Nebenwirkungen<sup>a</sup> von ORACEA in Plazebo-kontrollierten Pivotalstudien bei Rosacea:

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Häufig: Häufigkeit $\geq 1/100$ , $< 1/10$
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis Sinusitis Pilzinfektion
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	Sinuskopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Oberbauchschmerzen Mundtrockenheit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen
Untersuchungen	ASAT erhöht Blutdruck erhöht LDH im Blut erhöht

<sup>a</sup> Definiert als unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung mit ORACEA häufiger (um mindestens 1 %) auftraten als unter der Behandlung mit Plazebo

Bei mit Tetracyclinen behandelten Patienten wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen:*

Sehr selten: Anogenitale Candidiasis

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:*

Selten: Thrombozytopenie, Neutropenie, Eosinophilie

Sehr selten: Hämolytische Anämie

*Erkrankungen des Immunsystems:*

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Des Weiteren wurde berichtet über: Anaphylaktoide Purpura

*Endokrine Erkrankungen:*

Sehr selten: Unter der langfristigen Anwendung von Tetracyclinen wurden braun-schwarze mikroskopische Verfärbungen des Schilddrüsengewebes berichtet, wobei die Schilddrüsenfunktion normal blieb.

*Erkrankungen des Nervensystems:*

Selten: Benigne intrakranielle Hypertonie

Sehr selten: Fontanellenwölbung bei Kleinkindern

Bei ersten Anzeichen für eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks sollte die Behandlung beendet werden. Diese Erscheinungen bildeten sich nach Absetzen des Arzneimittels rasch wieder zurück.

*Herzerkrankungen:*

Selten: Perikarditis

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie

Sehr selten: Glossitis, Dysphagie, Enterokolitis. Eine Ösophagitis und ösophageale Ulzerationen wurden meist bei Patienten berichtet, die das Doxycyclinhyclat in Kapselform erhalten hatten. Die meisten dieser Patienten nahmen das Medikament unmittelbar vor dem Zubettgehen ein.

*Leber- und Gallenerkrankungen:*

Selten: Hepatotoxizität

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

Selten: Makulopapulöse und erythematöse Hautausschläge, Lichtempfindlichkeit der Haut, Urtikaria

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis, angioneurotisches Ödem

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:*

Sehr selten: Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege:*

Selten: Erhöhter Blutharnstoff.

Die für die Substanzklasse der Tetracycline typischen Nebenwirkungen treten unter der Behandlung mit ORACEA aufgrund der reduzierten Dosis und der relativ niedrigen Plasmaspiegel eher selten auf.



Jedoch sollte der Kliniker stets an die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen denken und die Patienten daraufhin überwachen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome:

Bislang wurde keine signifikante akute Toxizität nach oraler Einzelgabe multipler therapeutischer Dosen von Doxycyclin beschrieben. Bei einer Überdosierung besteht jedoch das Risiko einer Schädigung des Leber- und Nierenparenchyms sowie einer Pankreatitis.

### Behandlung:

Die übliche Dosis von ORACEA liegt bei weniger als der Hälfte der üblichen Dosis des in der antimikrobiellen Therapie angewendeten Doxycyclins. Daher sollte der Kliniker daran denken, dass eine Überdosierung in vielen Fällen eher Blutkonzentrationen hervorrufen wird, die innerhalb des therapeutischen Bereichs für die antimikrobielle Behandlung liegen, für die durch umfangreiches Datenmaterial die Unbedenklichkeit der Anwendung bereits gesichert ist. In diesen Fällen wird empfohlen, den Patienten unter Beobachtung zu stellen. Bei einer relevanten Überdosierung müssen die Behandlung mit Doxycyclin unverzüglich beendet und entsprechende Maßnahmen zur Linderung der Symptome ergriffen werden.

Die weitere Resorption von noch nicht aufgenommenem Doxycyclin über den Darm sollte durch die Gabe von Magnesium oder kalziumhaltigen Antazida zur Bildung nicht resorbierbarer Chelatkomplexe mit Doxycyclin minimiert werden. Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Eine Dialyse hat keinen Einfluss auf die Serumhalbwertszeit von Doxycyclin und würde daher in der Behandlung einer Überdosierung keinen Nutzen bringen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline, ATC-Code: J01AA02.

Wirkmechanismus: Die Pathophysiologie der entzündlichen Läsionen der Rosacea ist in Teilen eine Manifestation eines Neutrophilen-vermittelten Prozesses. Es konnte gezeigt werden, dass Doxycyclin die Neutrophilenaktivität und verschiedene proinflammatorische Reaktionen einschließlich solcher hemmt, die mit Phospholipase A<sub>2</sub>, endogenem Stickoxid und Interleukin-6 assoziiert sind. Die klinische Signifikanz dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt.

Die Plasmakonzentration von Doxycyclin nach der Anwendung von ORACEA liegt deutlich unter dem Spiegel, der für die Hemmung von gemeinhin mit bakteriellen Erkrankungen assoziierten Mikroorganismen benötigt wird.

Mikrobiologische in vivo-Studien, bei denen eine ähnliche Wirkstoffexposition über 6 bis 18 Monate zur Anwendung kam, konnte keine Wirkung auf die dominierende Bakterienflora zeigen, die aus der Mundhöhle, von der Hautoberfläche, aus dem Intestinaltrakt und aus der Scheide gewonnen worden war. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die langfristige Anwendung von ORACEA möglicherweise zum Auftreten von resistenten Darmbakterien wie Enterobakterien und Enterokokken sowie zur Anreicherung resistenter Gene führt.

ORACEA wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, 16-wöchigen Pivotalstudien bei 537 Patienten mit Rosacea (mit 10 bis 40 Papeln und Pusteln, und zwei oder weniger Knoten) untersucht. In beiden Studien war der mittlere Rückgang der Gesamtzahl der entzündlichen Läsionen in der mit ORACEA behandelten Gruppe signifikant größer als in der Plazebo-Gruppe:

Mittlerer Rückgang der Gesamtzahl der entzündlichen Läsionen seit Studienbeginn bis Woche 16:

	Studie 1		Studie 2	
	ORACEA 40 mg (n = 127)	Plazebo (n = 124)	ORACEA 40 mg (n = 142)	Plazebo (n = 144)
Mittlerer (SD) Rückgang seit Studienbeginn	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen (oberer und unterer Wert des 95 % Vertrauensintervalls)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-Wert <sup>a</sup>	0,0001		< 0,0001	

<sup>a</sup> p-Wert für den Behandlungsunterschied des Rückgangs seit Studienbeginn (Varianzanalyse)

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption:

Doxycyclin wird nach der Einnahme fast vollständig resorbiert. Nach der oralen Gabe von ORACEA betragen die mittleren Plasmakonzentrationen 510 ng/ml nach einer Einzelgabe und 600 ng/ml im Steady-State (Tag 7). Die maximalen Plasmaspiegel wurden im Allgemeinen 2 bis 3 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die gleichzeitige Einnahme zusammen mit einer fett- und eiweißreichen Mahlzeit, die Milchprodukte beinhaltet, reduzierte die Bioverfügbarkeit (Fläche unter der Kurve = AUC) des in ORACEA enthaltenen Doxycyclins um etwa 20 % und die Spitzenplasmaspiegel um 43 %.

### Distribution, Metabolisierung und Elimination:

Doxycyclin wird zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von 50 l. Die metabolischen Hauptabbauege von Doxycyclin sind bislang nicht ermittelt, aber Enzyminduktoren verkürzen die Halbwertszeit von Doxycyclin.

Doxycyclin wird als unveränderte Wirksubstanz über den Urin und den Stuhl ausgeschieden. Zwischen 40 % und 60 % einer verabreichten Dosis finden sich innerhalb von 92 Stunden im Urin wieder, etwa 30 % im Stuhl. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Doxycyclin nach der Verabreichung von ORACEA betrug etwa 21 h nach einer Einzeldosis und etwa 23 h im Steady-State.

### Pharmakokinetik in speziellen Populationen:

Die Halbwertszeit von Doxycyclin ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion nicht signifikant verändert. Doxycyclin wird durch eine Hämodialyse nicht in erheblichem Maße eliminiert.

Es liegen keine Informationen über die Pharmakokinetik von Doxycyclin bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die nach wiederholten Gaben in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden, waren eine Hyperpigmentierung der Schilddrüse und eine Degeneration der Nierentubuli. Diese Wirkungen wurden bei Expositionskonzentrationen festgestellt, die das 1,5- bis 2-Fache derjenigen betragen, die bei mit ORACEA behandelten Menschen für die jeweilige Dosis beobachtet wurden. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist nach wie vor unklar.

Doxycyclin zeigte keine mutagene Wirkung und lieferte keine überzeugenden Hinweise auf eine klastogene Aktivität. In einer Karzinogenitätsstudie bei Ratten wurde bei weiblichen Tieren eine Zunahme benigner Tumoren der Brustdrüse (Fibroadenom), des Uterus (Polyp) und der Schilddrüse (C-Zell-Adenom) festgestellt.

Bei Ratten riefen Dosen von 50 mg/kg/Tag Doxycyclin einen Abfall der Progressivgeschwindigkeit der Spermien hervor, hatten jedoch keinen Einfluss auf die Fertilität, weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren, und auch keinen Einfluss auf die Morphologie der Spermien. Bei dieser Dosis war die systemische Exposition, der die Ratten ausgesetzt waren, wahrscheinlich etwa 4-mal höher als die, die bei mit ORACEA in der empfohlenen Dosis behandelten Menschen festgestellt wurde. Dosen über 50 mg/kg/Tag wirkten sich nachteilig auf die Fertilität und Reproduktionsleistung von Ratten aus. Eine Studie zur peri- bzw. postnatalen Toxizität bei Ratten ergab keine signifikanten Wirkungen in therapeutisch relevanten Dosen. Doxycyclin passiert bekanntermaßen die Plazenta und Daten aus der Literatur deuten darauf hin, dass Tetracycline toxische Wirkungen auf den sich entwickelnden Fetus haben können.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselhülle

Gelatine

Eisen(II,III)-oxid

Eisen(III)-oxid

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

Titandioxid

#### Drucktinte

Schellack

Propylenglykol

Eisen(II,III)-oxid

Indigocarmin,, Aluminiumsalz

Allurarot-Aluminium-Komplex

Brillantblau FCF, Aluminiumsalz

Chinolin, Aluminiumsalz

Opacode S-1-8115 schwarz

Opacode S-1-8114 schwarz

Kommentar:

Für die beiden Opacodes gibt es keine Bezeichnung nach der BzVO.

#### Kapselinhalt

Hypromellose  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)  
Triethylcitrat  
Talkum  
Opadry Beige YS-1-17274-A (Hypromellose 3cP/6cP, Titandioxid, Macrogol 400, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O, Eisen(III)-oxid, Polysorbat 80)  
Zucker-Stärke-Pellets (Maisstärke, Sucrose)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/PVC/Aclar-Blisterpackung

Packungsgröße: 56 Kapseln in 4 Folienstreifen zu jeweils 14 Kapseln

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

[ist national auszufüllen]

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

[ist national auszufüllen]

## **10. STAND DER INFORMATION**

[ist national auszufüllen]

## **B. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **FALTSCHACHTEL**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Doxycyclin

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 40 mg Doxycyclin (als Monohydrat).

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Sucrose.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

#### **5. HINWEISE ZUR UND (ART)EN DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Im Ganzen schlucken, nicht zerdrücken oder zerkauen. Mit Wasser einnehmen.

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

#### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[Ist national auszufüllen]

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

[ist national auszufüllen]

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

[ist national auszufüllen]



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ALUMINIUM/PVC/ACLAR-BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Doxycyclin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **C. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Doxycyclin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist ORACEA und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von ORACEA beachten?
3. Wie ist ORACEA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ORACEA aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST ORACEA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

ORACEA ist ein Arzneimittel für die Anwendung bei Erwachsenen, um die durch die Erkrankung namens Gesichtsröse hervorgerufenen Pusteln oder roten Hubbel zu verringern.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ORACEA BEACHTEN?**

**ORACEA darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Arzneimittel aus der Familie der Tetracycline einschließlich Doxycyclin oder Minocyclin oder einen der sonstigen Bestandteile von ORACEA sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie schwanger sind, darf ORACEA ab dem vierten Schwangerschaftsmonat nicht mehr eingenommen werden weil dies zu einer Schädigung des Ungeborenen führen könnte. Wenn Sie unter der Einnahme von ORACEA vermuten, schwanger zu sein oder erfahren, dass Sie tatsächlich schwanger sind, kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- wenn Sie eine Erkrankung haben, bei der Ihr Magen keine Säure bildet (Achlorhydrie), oder wenn bei Ihnen am als Zwölffingerdarm bezeichneten oberen Darmabschnitt ein operativer Eingriff vorgenommen wurde.

Kleinkinder oder Kinder unter 12 Jahren dürfen ORACEA nicht erhalten, weil dies eine bleibende Verfärbung der Zähne oder Störungen der Zahnentwicklung hervorrufen kann.

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von ORACEA ist erforderlich,**

Informieren Sie Ihren Arzt

- **wenn Sie eine Lebererkrankung haben**
- **wenn Sie schon einmal eine Candidiasis (Soor) hatten, d. h. bekanntermaßen zu Überwachsungen der Haut oder Schleimhäute mit Hefepilzen neigen, oder wenn Sie derzeit an einer Hefepilz- oder sonstigen Pilzinfektion in der Mundhöhle oder Scheide leiden**

- wenn Sie an einer Muskelerkrankung leiden, die als Myasthenia gravis bezeichnet wird
- wenn Sie an einer Kolitis leiden
- wenn Sie an einer Reizung oder Geschwüren der Speiseröhre leiden
- wenn Sie an einer Art Rosacea leiden, bei der die Augen betroffen sind
- wenn Ihre Haut starkem Sonnenlicht oder künstlichen UV-Strahlen (z. B. im Solarium) ausgesetzt ist, weil dies bei manchen Menschen, die Doxycyclin einnehmen, schwere Sonnenbrände zur Folge haben könnte. Sie sollten daran denken, eine Sonnenschutzcreme oder einen Sunblocker zu verwenden, um das Sonnenbrandrisiko zu senken. Tritt dennoch ein Sonnenbrand auf, sollten Sie die Einnahme von ORACEA beenden.

#### **Bei Einnahme von ORACEA mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

ORACEA und bestimmte andere Arzneimittel wirken möglicherweise nicht richtig wenn sie zusammen eingenommen werden. Setzen Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel in Kenntnis, die Sie aktuell einnehmen/anwenden oder die Sie unter der Einnahme von ORACEA zusätzlich einnehmen/anwenden möchten.

- ORACEA darf nicht gleichzeitig mit einem Arzneimittel namens Isotretinoin eingenommen werden weil ansonsten die Gefahr einer Hirndruckerhöhung besteht. Isotretinoin wird Patienten mit schweren Ausprägungen einer Akne verschrieben.
- Antazida, Multivitaminpräparate oder sonstige kalziumhaltige Produkte (wie Milch und Milchprodukte sowie kalziumhaltige Fruchtsäfte), Aluminium, Magnesium (einschließlich Quinapriltableten gegen hohen Blutdruck), Eisen, Bismuth, Cholestyramin, Aktivkohle oder Sucralfat dürfen frühestens 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme von ORACEA angewendet bzw. verzehrt werden. Diese Arzneimittel setzen die Wirkung von ORACEA herab wenn sie zusammen mit ORACEA eingenommen werden.
- Sonstige Behandlungen gegen Geschwüre oder Sodbrennen können ebenfalls die Wirkung von ORACEA herabsetzen und dürfen daher frühestens 2 Stunden nach der Einnahme von ORACEA erfolgen.
- Wenn Sie Blutverdünner einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise Dosisanpassungen bei dem von Ihnen zur Blutverdünnung eingenommenen Medikament vornehmen.
- Wenn Sie bestimmte Behandlungen gegen Diabetes einnehmen, muss Ihr Arzt prüfen, ob die Dosierung der Diabetesbehandlung angepasst werden muss.
- Es besteht die Möglichkeit, dass ORACEA die Wirkung von Verhütungsmitteln zum Einnehmen ("Pille") herabsetzt so dass es zu einer Schwangerschaft kommen kann.
- ORACEA kann bestimmte Antibiotika einschließlich Penicilline in ihrer Wirkung beeinträchtigen.
- Die Einnahme von Barbituraten (Schlaftabletten oder kurzfristig wirkende Schmerzmittel), Rifampicin (gegen Tuberkulose), Carbamazepin (gegen Epilepsie), Diphenylhydantoin und Phenytoin (gegen Krampfanfälle, die vom Gehirn ausgehen), Primidon (ein krampflösendes Mittel) oder Cyclosporin (nach Organtransplantationen) kann die Wirkungsdauer von ORACEA in Ihrem Körper verkürzen.
- Die Anwendung von ORACEA zusammen mit dem Allgemeinanästhetikum Methoxyfluran kann eine schwere Nierenschädigung hervorrufen.

#### **Bei der Einnahme von ORACEA zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

ORACEA muss immer mit einer ausreichenden Menge Wasser zum Hinunterspülen der Kapsel eingenommen werden, da auf diese Weise das Risiko von Reizungen oder Geschwürbildungen im Rachen bzw. in der Speiseröhre reduziert wird.

ORACEA darf nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Produkte Kalzium enthalten, das die Wirksamkeit von ORACEA herabsetzen kann. Warten Sie nach der täglichen Einnahme von ORACEA jeweils 2 bis 3 Stunden ab, bevor Sie Milchprodukte trinken oder essen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

ORACEA darf nicht *während der Schwangerschaft angewendet werden, da dies zu einer bleibenden Verfärbung der Zähne beim ungeborenen Kind führen kann.*

ORACEA darf von stillenden Frauen nicht über längere Zeit eingenommen werden, da dies beim Säugling Zahnverfärbungen und ein verzögertes Knochenwachstum zur Folge haben kann.

Fragen Sie bei der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

ORACEA hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeuges und das Bedienen von Maschinen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ORACEA**

ORACEA enthält Zucker (Sucrose). Bitte nehmen Sie ORACEA erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegen bestimmte Zucker leiden.

## **3. WIE IST ORACEA EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie ORACEA immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Sie müssen jeden Tag eine Kapsel ORACEA am Morgen einnehmen. Die Tablette muss im Ganzen geschluckt und darf nicht zerkaut werden.

ORACEA sollte mit einem ganzen Glas Wasser im Sitzen oder Stehen eingenommen werden, um Reizungen im Rachen zu vermeiden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von ORACEA eingenommen haben, als Sie sollten**

Bei einer Überdosierung von ORACEA besteht das Risiko einer Leber-, Nieren- und Bauchspeicheldrüsenschädigung.

Wenn Sie mehr ORACEA-Kapseln eingenommen haben als Sie sollten, fragen Sie unverzüglich Ihren Arzt um Rat.

### **Wenn Sie die Einnahme von ORACEA vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme einer Kapsel vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von ORACEA abbrechen**

Sie müssen ORACEA so lange einnehmen bis Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie die Einnahme beenden können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann ORACEA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### Häufige Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit ORACEA häufig auftreten (bei 1 bis 10 von 100 Behandelten):

- Entzündungen der Nase und des Rachens
- Entzündungen der Nasennebenhöhlen
- Pilzinfektionen
- Angstzustände
- Sinuskopfschmerzen
- Hoher oder erhöhter Blutdruck
- Durchfall
- Schmerzen im Oberbauch
- Mundtrockenheit
- Rückenschmerzen
- Schmerzen
- Veränderungen bei manchen Bluttests (zur Bestimmung des Blutzuckerspiegels oder der Leberfunktion).

#### Seltene Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Tetracyclinen, d.h. Arzneimitteln, die zur gleichen Wirkstoffklasse wie ORACEA gehören, selten auftreten (bei 1 bis 10 von 10.000 Behandelten):

- Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie) des gesamten Körpers\*
- Veränderung in der Zahl oder Art bestimmter Blutzellen
- Erhöhung des Hirndrucks
- Entzündung der das Herz umgebenden Membran (Herzbeutel)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Leberschädigung
- Hautausschläge oder Nesselfieber
- Abnorme Reaktion der Haut auf Sonnenlicht
- Erhöhte Blutharnstoffspiegel

#### Sehr seltene Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Tetracyclinen, d.h. Arzneimitteln, die zur gleichen Wirkstoffklasse wie ORACEA gehören, sehr selten auftreten (bis weniger als 1 von 10.000 Behandelten):

- Allergische Reaktion, die zu einem Anschwellen der Augen und Anschwellen der Lippen oder der Zunge führt\*
- Hefepilzinfektion im Anal- oder Genitalbereich
- Schädigung der roten Blutzellen (hämolytische Anämie)
- Entzündung der Zunge
- Schluckprobleme
- Entzündung des Darms
- Entzündung oder Geschwürbildung der Speiseröhre
- Entzündung der Haut mit Abschuppungen
- Verschlechterung einer Erkrankung des Immunsystems, die als systemischer Lupus erythematodes (SLE) bezeichnet wird.

\* Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder begeben Sie sich in eine Notfallambulanz wenn bei Ihnen Nebenwirkungen wie Schwellungen im Gesicht, der Lippen, der Zunge und des Rachens, Atemnot, Nesselfieber, juckende Haut und Augen oder Herzrasen (Palpitationen) und Schwächegefühl auftreten. Diese Wirkungen können Anzeichen für eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion (Allergie) sein.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST ORACEA AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen ORACEA nach dem auf der Umverpackung und der Blisterpackung nach Ch.-B. angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was ORACEA enthält**

Der Wirkstoff ist Doxycyclin. Jede Kapsel enthält 40 mg Doxycyclin (als Monohydrat).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Hypromellose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Triethylcitrat, Talkum,

Opadry Beige YS-1-17274-A (Hypromellose 3cP/6cP, Titandioxid, Macrogol 400, Eisen(III)-

hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O, Eisen(III)-oxid, Polysorbat 80), Zucker-Stärke-Pellets (Maisstärke, Sucrose).

Kapseln: Gelatine, Eisen(II,III)-oxid, Eisen(III)-oxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O, Titandioxid

Drucktinte: Schellack, Propylenglykol, Eisen(II,III)-oxid, Indigocarmin, Aluminiumsalz, Allurarot-,

Aluminium-Komplex, Brillantblau FCF, Aluminiumsalz, Chinolingelb, Aluminiumsalz,

Opacode S-1-8115 schwarz, Opacode S-1-8114 schwarz.

### **Wie ORACEA aussieht und Inhalt der Packung**

ORACEA ist eine Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Die Kapseln haben eine beige Farbe und tragen die Aufprägung "CGPI 40".

Jede Packung enthält 56 Kapseln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller ist:

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

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

SE - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

UK - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

DE - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

IE - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

AT - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

FI - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

LU - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

NL - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

IT - ORACEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**



#### **ANHANG IV**

### **BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Die zuständige nationale Behörde hat, in Abstimmung mit dem Referenzmitgliedstaat, sicherzustellen, dass die folgenden Bedingungen durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Der Antragsteller soll eine mikrobiologische Nachzulassungsstudie durchführen, um das Risiko für Resistenzentwicklungen der Mikroflora im Intestinal- und oberen Respirationstrakt durch Langzeitanwendung von Oracea näher zu beleuchten, und soll sich zur Vorlage eines entsprechenden Prüfplans innerhalb von 3 Monaten nach der Zulassung verpflichten. Geltungsbereich, Design und Endpunkte der Studie sollten sich nach ähnlichen, in der Literatur veröffentlichten Studien richten. Der Antragsteller soll ferner die Fertigstellung dieser Studie und die Abfassung eines Ergebnisberichts innerhalb eines angemessenen Zeitraums (z.B. 2 Jahre) nach der Zulassung zusagen.