

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Suomi		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Saksa		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Irlanti		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA ¹	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Italia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Alankomaat		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA ²	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta

¹ Nimi parhaillaan hyväksyttävänä

² Nimi parhaillaan hyväksyttävänä

Iso-Britannia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Saksa	ORACEA	40 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
---------------	--	---	--------	-------	--------------------	-------------

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ ORACEA

Ruusufinni eli rosacea on erittäin tunnettu krooninen ihosairaus, jonka oireet usein lievenevät ja pahenevat aaltoilevasti ja joka esiintyy pääasiassa kasvoissa sekä aiheuttaa fysikaalisten haittojen ohella huomattavia psykologisia ongelmia. Ruusufinnin hoidon tarkoituksena on lähinnä vähentää märkänäppylöitä, kun taas punoitusta ja hiussuonilaajentumia on vaikea lievittää. Ainoat EU:ssa nykyisin laajasti hyväksytyt hoitoaineet ovat metronidatsolia tai atselaiinihappoa sisältäviä paikallisia hoitoaineita, joita on annettava kahdesti päivässä ja jotka voivat aiheuttaa paikallisia haittatapahtumia, kuten ihoärsytystä tai oireiden pahenemista. Doksisykliini, jonka päiväannos on yleensä 100–200 mg, on ollut laajasti käytössä kliinisessä käytännössä monien infektiotautien hoidossa yli 25 vuoden ajan, ja sen turvallisuusprofiili on hyvin dokumentoitu. Doksisykliiniä suositellaan useiden kansainvälisten ohjeiden mukaan yleisesti myös ruusufinnin hoitoon, mutta se on hyväksytty vain muutamassa EU-maassa. Doksisykliinin laajennettu (off-label) käyttö onkin yleistä kliinisessä käytännössä tavallisen aknen pitkäkestoisessa (kuukausia tai jopa vuosia kestävässä) hoidossa annoksina, jotka ovat yleensä suurempia (100 mg päivässä) kuin Oracean ehdotettu annos (40 mg päivässä). Tämä luultavasti lisää haittavaikutusten riskiä, kuten riskiä vastustuskyvyn kehittymisestä ihmisen mikrofloorassa. Tämä Oraceaa koskeva hakemus (doksisykliini 40 mg:n tabletteina) ei koske uutta kemiallista yhdistettä, vaan tavoitteena on kehittää kerran päivässä suun kautta annettava valmiste, jolla saavutettaisiin vakaan tilan pitoisuuksia doksisykliiniplasmassa anti-inflammatorisella muttei antimikrobisella tasolla.

Menettely käynnistettiin CHMP:ssä, joka esitti useita kysymyksiä kysymysluettelossa ja myöhemmässä ratkaisematta olevien kysymysten luettelossa. Hakija vastasi näihin kysymyksiin.

CHMP katsoi, että doksisykliinin (100–200 mg päivässä) turvallisuus on osoitettu vuosikymmeniä jatkuneessa kliinisessä käytössä, jossa on saatu näyttöä pienen Oracea-annoksen siedettävyydestä. Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia, eikä sukupuolella, iällä tai taudin vakavuudella näytä olevan vaikutusta siedettävyyteen. Toisin kuin suuremmat, antimikrobiset doksisykliiniannokset, jotka voivat johtaa vastustuskyvyn kehittymiseen ja opportunistiseen liikakasvuun, pitkäaikaisista kliinisistä kokeista doksisykliinin 40 mg:n päiväannoksella saadut kokemukset vahvistavat doksisykliinin hyvän siedettävyyden tällä annoksella pitkäkestoisen hoidon aikana. Markkinoille saattamisen jälkeen saaduissa kokemuksissa ei ole tullut esille uusia turvallisuusriskikohtia. Kaiken kaikkiaan on arvioitu, että myyntiluvan hyväksymisen jälkeen Yhdysvalloissa apteekkeissa täytettiin vuoden 2007 marraskuuhun saakka yli 400 000 lääkemääräystä Oraceaa varten, eikä markkinoille saattamisen jälkeen saaduissa kokemuksissa ole tullut esille uusia turvallisuusriskikohtia.

Tehokkuuden osalta hakija osoitti Oracean kliinisen tehon ainoana hoitona märkänäppylöiden vähentämisessä kahdessa III-vaiheen satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui yli 530 potilasta. Kummassakin tutkimuksessa Oracea oli selvästi plaseboa tehokkaampi. Koska varsinaisia annos-vastetutkimuksia ei ole tehty, III-vaiheen tiedot analysoitiin, jotta voitiin selvittää, onko annoksen ja tehon välillä suhdetta. Hakija päätteli, että mg/kg-annoksen lisääminen nosti plasmapitoisuuksia muttei lisännyt kliinistä tehoa ja että doksisykliinin anti-inflammatorisella annoksella (40 mg:n valmiste) saatiin anti-inflammatorinen huipputeho ruusufinnin hoidossa. Myös alustavat tulokset tutkimuksesta, jossa verrattiin Oraceaa (40 mg doksisykliiniä) doksisykliinin 100 mg:n päiväannokseen ja jossa kumpaakin näistä annettiin yhdessä paikallisesti käytettävän metronidatsolin kanssa, tukevat hypoteesia, jonka mukaan Oracean annostuksella ei saada huonompaa tehoa kuin plasebolla. Mikäli ehdotettu käyttöaihe vastaa keskeisissä tutkimuksissa saatua ensisijaista päätepistettä, kuten nyt esitetään, CHMP:n mukaan tehon voitaisiin katsoa olevan riittävästi osoitettu III-vaiheen tutkimuksissa tähän mennessä tutkituissa populaatioissa.

Kysymykseen siitä, ettei verrokkitutkimusta ollut tehty, hakija vastasi, ettei kontrolloitu kliininen koe systeemisen doksisykliinin kaltaisella aktiivisella verrokillä ollut tarpeen, sillä kehitysohjelma vastasi ICH:n ohjeita CPMP/ICH/291/95 ja CPMP/ICH/135/95, joissa ei edellytetä aktiivista verrokkia, ja asiakirjaa ”E10 Guidance for the choice of control group in clinical trials” (CPMP/ICH/364/96), joka tukee plasebokontrolloidun ryhmän käyttöä sopivimpana tutkimusasetelmana silloin, kun se on eettisesti ja käytännössä mahdollista. Hakija katsoi, etteivät tutkimukset muihin aktiivisiin hoitoihin verrattuna olleet tarkoituksenmukaisia tai välttämättömiä Oracean kohdalla. Hyvin karakterisoitua verrokkia ei myöskään ole, sillä hyvin harvassa EU-maassa on hyväksytty ruusufinni käyttöaiheena doksisykliinille (100 mg päivässä), mikä aiheuttaisi lisähaasteita tutkittaessa kahta hyväksymätöntä lääkevalmistetta (100 mg doksisykliiniä ja Oracea) yhdessä kliinisessä kokeessa. Tutkimuksia kuitenkin tehtiin, jotta voitiin arvioida Oracean teho ja turvallisuus yhdistettynä aktiiviseen hoitoon, kuten metronidatsoliin. Niiden mukaan Oracea yhdessä metronidatsolin kanssa on selvästi pelkkää metronidatsolia tehokkaampi, eikä tehossa havaittu eroja pienen ja suuren doksisykliiniannoksen välillä. CHMP oli samaa mieltä ICH:n ohjeista ja totesi, ettei aktiivista verrokkia edellytetä, jos plasebon käyttöä kontrolliryhmässä pidetään eettisesti ja käytännössä mahdollisena. Sen, että ruusufinni määritellään käyttöaiheeksi tutkimuksen mukaanottokriteereissä, katsottiin täyttävän nämä kriteerit. CHMP katsoi näin ollen, että Oracean kliininen teho on riittävästi osoitettu kahdessa III-vaiheen plasebokontrolloidussa tutkimuksessa ja että kysymys on ratkaistu.

Vastustuskyvyn kehittymistä koskevan riskin osalta hakija toimitti tietoja useista tutkimuksista, joiden mukaan 100 mg:n doksisykliiniannos aiheuttaa vastustuskykyisten kantojen selvän kehittymisen suun ja suoliston mikrofloorassa. Kuudessa tutkimuksessa käsiteltiin tätä kysymystä pienen doksisykliiniannoksen (40 mg päivässä) osalta siten, että painopisteenä olivat vaikutukset suoliston mikroflooraan, ikenenalaisen mikroflooraan ja sylkeen sekä ihon flooraan. Yhdessä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (Walker et al, 2005), jossa tutkittiin 20 mg:n doksisykliiniannoksen vaikutusta, ei saatu tilastollisesti merkittäviä eroja aktiivisen ryhmän ja plaseboryhmän välille doksisykliinille tai monelle lääkevalmisteelle vastustuskykyisten bakteerien kehitymisessä uloste- tai emätinnäytteissä. Sen osalta, altistuvatko kohdealueen bakteerit doksisykliinille, hakija viittasi useisiin julkaisuihin, joiden mukaan antibakteerisesti aktiivisen lääkeaineen pitoisuudet jäävät hyvin alhaisiksi ja aiheuttavat hyvin pienen resistenssiriskin. Kun potilaalle annetaan 40 mg doksisykliiniä sisältävää depotvalmistetta, suurimmat eritetyt doksisykliinipitoisuudet ovat 0,03–0,16 mg/l kaikissa erityistavoissa. Doksisykliinin sitoutuminen plasmaproteiineihin, orvaskesikudokseen ja ulosteeseen on otettava huomioon, sillä vain vapaa osuus (10 %) doksisykliinistä on antibakteerisesti aktiivista suun kautta annetun 40 mg:n doksisykliiniannoksen jälkeen. Hakija esitteli myös tietoja yli 400 potilaalla tehdyistä kuudesta plasebokontrolloidusta tutkimuksesta, joista ei saatu näyttöä maha-suolikanavan (uloste), emättimen, ihon, syljen tai hammasplakin mikrobiologisen flooran vastustuskyvyn lisääntymisestä pitkäkestoisen, 6–18 kuukautta jatkuneen doksisykliinihoidon jälkeen 40 mg:n päiväannoksella, mikä vastaa kohdealueen altistuksesta tehtyjä farmakokineettisiä tutkimuksia. Näiden tulosten perusteella on tieteellisesti perusteltua päätellä, että pienen doksisykliiniannoksen vaikutus ihmisen tavalliseen flooraan, kolibakteeri, enterokokki, stafylokokki ja streptokokki mukaan luettuina, on lähes olematon ja että vastustuskyvyn kehittymistä koskeva riski on merkityksetön.

CHMP myöntää, että saatavilla olevien tutkimusten ja farmakokineettisten tietojen mukaan Oracea (40 mg doksisykliiniä päivässä) aiheuttaa epätodennäköisemmin vastustuskyvyn kehittymisen tavallisessa pieneliöstössä kuin 100 mg doksisykliiniä päivässä, eikä se siten pidä tätä kysymystä merkittävänä esteenä lääkevalmisteen hyväksymiselle. On kuitenkin erittäin suotavaa saada lisätietoja pienen doksisykliiniannoksen pitkäaikaisen käytön ekologisista vaikutuksista, ja hakijaa pyydetään sitoutumaan siihen, että se esittää validointia varten tutkimusprotokollan sellaista hyvin suunniteltua myynnin jälkeistä kliinistä tutkimusta varten, jossa selvitetään vastustuskyvyn kehittyminen suoliston ja ylähengitysteiden asianomaisissa bakteeriryhmissä, ja että se toteuttaa protokollan mukaisen tutkimuksen kolmen kuukauden kuluessa hyväksymisestä. Tämän tutkimuksen tiedot on toimitettava arviointia varten kansallisille toimivaltaisille viranomaisille. Hakijaa pyydettiin myös käsittelemään tätä kysymystä valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4 ja 5.1.

Lopuksi CHMP myönsi, että ruusufinnin eri alaryhmiä on vaikea erottaa, sillä eri alalajien oireet ovat usein päällekkäisiä, ja että Oracea on tarkoitettu pikemminkin näppylöiden ja märkärakkuloiden hoitoon kuin ruusufinnin hoitoon yleensä tai sen tietyn alalajin hoitoon. CHMP oli myös tyytyväinen selvitykseen, joka koski kyhmyjen määrää koskevia poissulkukriteereitä, sillä ehdotetussa käyttöaiheessa ei väitetä, että lääkevalmisteella olisi vaikutusta kyhmyihin. Punoituksen osalta CHMP katsoi, että vaikka positiivisesta vaikutuksesta punoitukseen ei olekaan näyttöä, ei ole saatu mitään viitteitä siitä riskistä, että punoitus pahenisi Oracea-hoidon aikana. Lisäksi CHMP oli sitä mieltä, että vaikka doksisykliinin tehoa 40 mg:n päiväannoksena ei ole osoitettu potilailla, joilla on silmissä esiintyvä ruusufinni, kirjallisuustiedoista yhdistettynä kahden plasebokontrolloidun tutkimuksen tuloksiin ei tullut ilmi tähän alaryhmään liittyviä erityisiä turvallisuusnäkökohtia. CHMP ehdotti valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 muuttamista, jotta voidaan minimoida riski hoidon epäämisestä potilailta, joilla on silmissä esiintyvä ruusufinni. CHMP piti myös merkityksellisenä hakijan mainitsemaa tutkimusta, jonka mukaan ihotautilääkärit nykyäänkin toteavat ja arvioivat märkänäppylöitä usein sekä laadullisin että määrällisin mittauksin. Nyt ehdotettua käyttöaihetta pidettiin siten kliinisesti hyväksyttävänä ja käytännöllisenä.

CHMP katsookin, että Oracean teho märkänäppylöiden vähentämisessä aikuisilla potilailla, joilla on kasvoissa esiintyvä ruusufinni, on riittävästi osoitettu. Kattavia kliinisiä kokemuksia pitkäkestoisesta doksisykliinihoidosta suurina annoksina (100–200 mg päivässä) ja sitä, että kaikkien III-vaiheen tutkimusten mukaan Oraceaa siedetään hyvin ja sen turvallisuusprofiili on verrattavissa plasebon turvallisuusprofiiliin, pidettiin rohkaisevana. Tutkimuksia, joiden mukaan riskiä antibioottiresistenssin valikoitumisesta tavallisessa pieneliöstössä ei ole, ei kuitenkaan pidetty täysin vakuuttavina käytettyjen menetelmien rajoitusten takia. CHMP vaatikin hakijaa sitoutumaan siihen, että se toteuttaa asianmukaisen myynnin jälkeisen tutkimuksen selvittääkseen lähemmin Oracean pitkäaikaiseen käyttöön liittyvän riskin vastustuskyvyn kehittymisestä suoliston ja ylähengitysteiden mikrofloorassa. Tutkimuksen laajuuden, asetelman ja päätepisteiden on oltava kirjallisuudessa julkaistujen samankaltaisten kokeiden mukaisia, ja tutkimusprotokolla on validoitava ja esitettävä viitejäsenvaltion kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kolmen kuukauden kuluessa hyväksymisestä. Hakijan on toteutettava tämä tutkimus ja toimitettava kertomus kohtuullisen ajan (esimerkiksi kahden vuoden) kuluessa hyväksymisestä. Hakijaa pyydettiin myös muuttamaan Oraceaa koskevan valmisteyhteenvedon kohtia 4.4 ja 5.1 siksi, ettei potilaista, joilla on silmissä esiintyvä ruusufinni, ollut saatu kokemuksia, kuten hyväksytystä muutetusta pakkausselosteesta käy ilmi.

Oracean hyöty-riskisuhdetta arvioitaessa otettiin huomioon nykytilanne, jossa ruusufinnin hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, samoin kuin se, että Oracean odotetaan tarjoavan vaihtoehdon kansainvälisille ohjeille, joissa suositellaan doksisykliinin (tai muiden tetrasykliinin johdannaisen) laajennettua käyttöä ruusufinnin hoidossa, ja haittatapahtumien riskin odotetaan samalla pienenevän. CHMP katsoo siten, että hyödyt, jotka saadaan Oracean kaltaisen systeemisen lääkevalmisteen myynnistä nykyisessä käyttöaiheessa, ovat suuremmat kuin riski vastustuskyvyn kehittymiseen liittyvistä mahdollisista haittavaikutuksista ja että hyöty-riskisuhde on siten positiivinen.

PERUSTEET VALMISTEYHTENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- CHMP katsoo, että Oracean teho märkänäppylöiden vähentämisessä aikuisilla potilailla, joilla on kasvoissa esiintyvä ruusufinni, on riittävästi osoitettu,

- CHMP katsoo, että Oraceaa siedetään hyvin, ja se on tyytyväinen turvallisuusprofiiliin, kun hakija sitoutuu lisäksi toteuttamaan liitteessä IV kuvatun markkinoille saattamisen jälkeisen tutkimuksen ja liitteessä III kuvatun valmisteyhteenvedon muuttamisen,

- CHMP katsoo, että hyödyt, jotka saadaan Oracean kaltaisen systeemisen lääkevalmisteen myynnistä nykyisessä käyttöaiheessa, ovat suuremmat kuin riski vastustuskyvyn kehittymiseen liittyvistä mahdollisista haittavaikutuksista ja että hyöty-riskisuhde on siten positiivinen,

CHMP suositteli myyntiluvan myöntämistä Oracealle, jonka valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III. Myyntiluvan ehdot ovat liitteessä IV.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

A. VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORACEA 40 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 40 mg doksisykliiniä (monohydraattina).

Apuaine: Yksi kova kapseli sisältää 102–150 mg sakkarosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Beigenvärinen kapseli, koko nro 2, merkintä ”CGPI 40”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ORACEA on tarkoitettu käytettäväksi kasvojen papulopusturaalisten ruusufinnileesioiden vähentämiseen aikuispotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja iäkkäät potilaat:

Vuorokausiannos on 40 mg (1 kapseli). Kapseli otetaan aamulla riittävän vesimäärän kera ruokatorven ärsytyksen ja haavaumien riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Potilaan tila arvioidaan hoidon kestänyt 6 viikkoa, ja jos parannusta ei ole tapahtunut, tulee hoidon lopettamista harkita. Kliinisissä tutkimuksissa potilaita hoidettiin 16 viikon ajan. Kun hoito lopetettiin, potilaiden iho-oireet pyrkivät uusiutumaan 4 viikon seurannan jälkeen. Siksi on suositeltavaa arvioida potilaan tila 4 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

ORACEAa tulee antaa varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville tai mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita saaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Lapset ja nuoret

Doksisykliinin käyttö alle 12-vuotiaiden lasten lääkkeeksi on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille tetrasykliineille tai apuaineille.

Vauvat ja alle 12-vuotiaat lapset.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Doksisykliiniä ei saa määrätä potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan aklorhydria, tai joille on tehty pohjukaissuolen ohitus tai erottaminen ruoansulatuksesta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

ORACEA sisältää doksisykliiniä muodossa, jolla plasman lääkeainepitoisuudet jäävät antimikrobista kynnsarvoa pienemmiksi. ORACEAa ei siis saa käyttää doksisykliinille herkkien (tai herkiksi arveltujen) mikro-organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Tetrasykliinien kiinteät annosmuodot voivat aiheuttaa ruokatorven ärsytystä ja haavaumia. Tämä lääkevalmiste tulee ottaa riittävän nestemäärän (veden) kera ruokatorven ärsytyksen ja haavaumien välttämiseksi (ks. kohta 4.2). ORACEA tulee niellä pystyasennossa joko istuen tai seisten.

Kliinisissä ORACEA-tutkimuksissa ei ole havaittu opportunististen mikro-organismien kuten hiivojen liikakasvua, mutta suuriannoksinen tetrasykliinihoito saattaa kuitenkin johtaa ei-alttiiden mikro-organismien kuten sienien liikakasuun. Suuriannoksinen tetrasykliinihoito voi suurentaa emättimen hiivatulehduksen ilmaantuvuutta, vaikka sitä ei kliinisissä ORACEA-tutkimuksissa todettukaan. ORACEAa tulee antaa varoen potilaille, joilla on anamneesissa toistuvia hiivatulehduksia. Jos superinfektiota epäillään, tulee ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkita ORACEA-hoidon keskeyttämistä.

Suuriannoksisen tetrasykliinihoidon yhteydessä on ilmaantunut resistenttejä suolistobakteereja (esim. enterokokit ja enterobakteerit). Kliinisissä tutkimuksissa pieniannoksisen doksisykliinihoidon (40 mg/vrk) ei ole todettu aiheuttavan resistenssin kehittymistä normaalissa mikrofloorassa, mutta tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois ORACEAa saavilla potilailla.

Veren doksisykliinipitoisuudet jäävät ORACEA-hoitoa saavilla potilailla pienemmiksi kuin tavanomaisia antimikrobiaalisia doksisykliinimuotoja saavilla potilailla. Tietoja tämän pienemmän annoksen turvallisuudesta maksan vajaatoiminnassa ei kuitenkaan ole, joten ORACEAa tulee antaa varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville tai mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita saaville potilaille. Tetrasykliinien antianabolinen vaikutus voi suurentaa veren ureatyyppiä. Tähän mennessä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tätä ei tapahdu, kun doksisykliiniä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa myasthenia gravis -potilaita, sillä on olemassa vaara, että heidän tilansa pahenee.

Kaikkia doksisykliiniä (ORACEA mukaan lukien) saavia potilaita tulee neuvota välttämään liiallista auringossa oleskelua ja keinotekoisista ultraviolettivaloa doksisykliinihoidon aikana sekä keskeyttämään hoito, mikäli fototoksisuutta (esim. ihoreaktioita) ilmenee. Aurinkovoiteen käyttöä tai auringolta suojautumista on syytä harkita. Jos valoherkkyyttä ilmenee, on hoito lopetettava välittömästi.

Muiden mikrobilääkkeiden tavoin myös doksisykliinihoitoon liittyy pseudomembranoottisen koliitin kehittymisriski. Jos potilaalle kehittyy ripuli ORACEA-hoidon aikana, pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon ja asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä. Tällaisia toimenpiteitä voivat olla mm. doksisykliinihoidon keskeyttäminen ja spesifisen antibiootti-hoidon aloitus. Suolen peristaltiikkaa estäviä aineita ei tule tässä tilanteessa käyttää.

ORACEA-hoitoa ei tule antaa potilaille, joille ruusufinni on aiheuttanut silmäoireita (esim. silmien ruusufinni ja/tai luomitulehdus/Meibomin rauhasen tulehdus), sillä tiedot valmisteiden tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla ovat riittämättömät. Jos tällaisia silmäoireita ilmenee ORACEA-kuurin aikana, on hoito keskeytettävä ja potilas ohjattava silmälääkärille.

Tetrasykliinien käyttö ihmisillä hampaiden kehitysvaiheessa voi aiheuttaa pysyvää hampaiden värjäytymistä (kelta-harmaa-ruskea). Tämä vaikutus on yleisempi lääkevalmisteen pitkäaikaiskäytön yhteydessä, mutta sitä on todettu myös toistuvien lyhyiden lääkekuurien jälkeen. Myös hammas-kiilteen hypoplasiaa on ilmoitettu. Muiden tetrasykliinien tavoin doksisykliini muodostaa stabiilin kalsiumkompleksin luutamuodostavissa kudoksissa. Pohjeluun kasvuhäiriöitä on havaittu keskosilla, joille annettiin tetrasykliiniä suun kautta annoksena 25 mg/kg joka kuudes tunti. Tämä vaikutus osoittautui korjaantuvaksi lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

Vaikean äkillisen yliherkkyyssreaktion (esim. anafylaksi) kehittyessä on ORACEA-hoito välittömästi lopetettava ja ryhdyttävä tavanomaisiin hätätoimenpiteisiin (esim. antihistamiinien, kortikosteroidien ja sympatomimeettien anto ja tarvittaessa teko hengitys).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasipuutos, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat doksisykliinin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisiin yhteisvaikutuksiin liittyvät suositukset perustuvat antimikrobiaalisissa doksisykliinimuodoissa (ei siis ORACEAssa) yleensä käytettäviin suurempiin lääkeannoksiin. Tällä hetkellä saatavana olevat tiedot eivät kuitenkaan riitä vahvistamaan, etteikö suurempien doksisykliiniannosten yhteydessä kuvattuja yhteisvaikutuksia voisi esiintyä myös ORACEAn käytön yhteydessä.

Doksisykliinin tehoon vaikuttavat yhteisvaikutukset:

Tietyt bi- tai trivalentit ionit kuten alumiini, sinkki ja kalsium (jota on esimerkiksi maidossa, maitotuotteissa ja kalsiumia sisältävissä hedelmämehueissa), kuten myös magnesium (jota on esimerkiksi antasidissa) rautalääkkeet, lääkehiili, kolestyramiini, vismuttikelaatit ja sukralfaatti saattavat estää doksisykliinin imeytymistä ruuansulatuskanavasta. Siksi tällaisia lääkevalmisteita tai ruoka-aineita saa ottaa vasta 2–3 tunnin kuluttua doksisykliinin ottamisesta.

Mahan pH-arvoa suurentavat lääkevalmisteet saattavat heikentää doksisykliinin imeytymistä, joten niitä saa ottaa aikaisintaan 2 tuntia doksisykliinin jälkeen.

Kinapriili saattaa heikentää doksisykliinin imeytymistä johtuen kinapriilitablettien korkeasta magnesiumipitoisuudesta.

Rifampisiini, barbituraatit, karbamatsepiini, difenyylihydantoiini, primidoni, fenytoiini sekä krooninen alkoholin väärinkäyttö saattavat kiihdyttää doksisykliinin hajoamista ja siten lyhentää sen puoliintumisaikaa maksassa tapahtuvan entsyymi-induktion takia. Tällöin doksisykliinipitoisuudet saattavat jäädä subterapeuttiselle tasolle.

Doksisykliinin ja siklosporiinin samanaikaisen käytön on ilmoitettu lyhentävän doksisykliinin puoliintumisaikaa.

Muiden lääkevalmisteiden tehoon vaikuttavat yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Jos doksisykliiniä annetaan juuri ennen isotretinoinikuuria, sen aikana tai sen jälkeen, on olemassa vaara, että lääkevalmisteet voimistavat toistensa vaikutuksia ja aiheuttavat korjaantuvaa kallonsisäisen paineen nousua (pseudotumour cerebri). Näiden lääkeaineiden samanaikaista antoa on siksi vältettävä.

Bakteriostaattiset lääkkeet, doksisykliini mukaan lukien, saattavat häiritä penisilliinin ja beeta-laktaamiantibioottien bakteereita tappavaa vaikutusta. Doksisykliiniä ja beetalaktaamiantibiootteja ei siis tulisi käyttää samanaikaisesti.

Muut yhteisvaikutukset:

Tetrasykliinien ja metoksifluraanin yhteiskäytön on ilmoitettu aiheuttaneen kuolemaan johtanutta munuaistoksisuutta.

Doksisykliinin on osoitettu voimistavan diabeteksen hoitoon käytettävien oraalisten sulfonyyliurea-lääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Jos doksisykliiniä annetaan yhdessä näiden lääkevalmisteiden kanssa, on veren sokeripitoisuutta tarkkailtava ja sulfonyyliurean annosta tarpeen vaatiessa pienennettävä.

Doksisykliinin on osoitettu alentavan plasman protrombiiniaktiivisuutta ja siten voimistavan dikumarolityyppisten antikoagulanttien vaikutusta. Jos doksisykliiniä annetaan yhdessä näiden aineiden kanssa, on hyytymisarvoja (esim. INR) seurattava ja antikoagulantin annosta tarpeen vaatiessa pienennettävä. Mahdollisten verenvuotojen lisääntynyt riski on pidettävä mielessä.

Tetrasykliinien ja ehkäisytablettien samanaikainen käyttö on joissakin tapauksissa aiheuttanut läpäisyvuotoa tai ehkäisyntäytymisen.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenistä vaikutusta. Ihmisellä tetrasykliinien raskaudenaikaisen käytön rajallisessa määrässä tapauksia ei ole toistaiseksi havaittu aiheuttaneen mitään erityisiä epämuodostumia.

Tetrasykliinien käyttö toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella johtaa lapsen maitohampaiden pysyvään värjäytymiseen. Siksi doksisykliinin käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Tetrasykliinit erittyvät pieninä pitoisuuksina imettävien äitien maitoon. Imettävät äidit saavat käyttää doksisykliiniä vain lyhyitä aikoja. Pidempiaikainen doksisykliinihoito voi altistaa lapsen merkitseville lääkemäärille, eikä sitä suositella, koska hampaiden värjäytymisen ja luuston kehityshäiriöiden riski on teoriassa olemassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doksisykliinillä ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

ORACEAlla tehdyissä lumekontrolloiduissa avaintutkimuksissa 269 ruusufinnipotilasta sai ORACEAa 40 mg kerran päivässä ja 268 potilasta sai lumelääkettä 16 viikon ajan. ORACEA-ryhmän potilailla esiintyi enemmän ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia (13,4 %) kuin lumeryhmän potilailla (8,6 %). ORACEA-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (eli haittavaikutuksia, joita esiintyi ≥ 3 %:lla ORACEA-hoitoa saaneista potilaista ja vähintään 1 % enemmän kuin lumeryhmässä) olivat nasofaryngiitti, ripuli ja hypertonia.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kliinisissä avaintutkimuksissa ORACEAlla todetut haittavaikutukset (eli haittavaikutukset, joiden esiintyvyys ORACEA-ryhmässä oli ≥ 1 % suurempi kuin lumeryhmässä).

Tetrasykliiniantibioottien lääkeryhmällä ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukon jälkeen.

Yleisyysluokat ovat:

Yleinen:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000 - < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$

Ruusufinnipotilailla tehdyissä lumekontrolloiduissa avaintutkimuksissa ORACEAlla todetut haittavaikutukset^a:

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen: Yleisyys $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infektiot	Nasofaryngiitti Sinuiitti Sieni-infektio
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus
Hermosto	Sinuspäänsärky
Verisuonisto	Hypertonia
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Ylävatsakipu Suun kuivuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu
Tutkimukset	ASAT-arvon nousu Verenpaineen nousu Veren LDH-arvon nousu Verensokerin nousu

^a Määritellään haittatapahtumiksi, jotka olivat ORACEA-ryhmässä (ainakin 1 %) yleisempiä kuin lumeryhmässä.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu tetrasykliinejä saavilla potilailla:

Infektiot:

Hyvin harvinainen: Anogenitaalinen kandidoosi

Veri ja imukudos:

Harvinainen: Trombosytopenia, neutropenia, eosinofilia

Hyvin harvinainen: Hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: Yliherkkyysoireet, mm. anafylaksi

Myös anafylaktoidista purppuraa on ilmoitettu.

Umpieritys:

Hyvin harvinainen: Pitkäaikaisen tetrasykliinihoidon yhteydessä on kilpirauhaskudoksessa havaittu mustanruskeaa mikroskooppista värjäytymistä. Kilpirauhasen toiminta on ollut normaalia.

Hermosto:

Harvinainen: Hyvänlaatuinen aivopaineen nousu

Hyvin harvinainen: Aukileen pullistuminen vauvoilla

Jos merkkejä aivopaineen noususta havaitaan, tulee hoito keskeyttää. Nämä oireet hävisivät nopeasti, kun lääkitys keskeytettiin.

Sydän:

Harvinainen: Perikardiitti

Ruoansulatuselimistö:

Harvinainen: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus

Hyvin harvinainen: Kielitulehdus, nielemisvaikeudet, enterokoliitti. Ruokatorvitulehdusta ja ruokatorven haavaumia on ilmoitettu yleisimmin potilailla, jotka saivat hyklaattisuolaa kapselimuodossa. Useimmat näistä potilaista ottivat lääkkeensä juuri ennen nukkumaanmenoa.

Maksa ja sappi:

Harvinainen: Maksatoksisuus

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinainen: Makulopapulaarinen ja punoittava ihottuma, ihon valoherkkyys, nokkosihottuma

Hyvin harvinainen: Hilseilevä ihottuma, angioneuroottinen edeema

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Hyvin harvinainen: Systemisen lupus erythematosuksen paheneminen

Munuaiset ja virtsatiet:

Harvinainen: Veren ureapitoisuuden nousu.

Tetrasykliinien käyttöön tyypillisesti liittyvien haittavaikutusten esiintyminen ORACEA-hoidon aikana on epätodennäköisempää, sillä annokset ovat pienempiä ja niillä saavutetut plasman lääkeainepitoisuudet suhteellisen alhaisia. Lääkärin on kuitenkin aina otettava huomioon haittatapahtumien mahdollisuus ja seurattava potilaan tilaa asianmukaisesti.

4.9 Yliannostus

Oireet:

Tähän mennessä mitään merkitsevää akuuttia toksisuutta ei ole kuvattu tapauksissa, joissa useita doksisykliinin hoitoannoksia on otettu kerralla suun kautta. Yliannostustapauksessa on kuitenkin olemassa parenkymaalisen maksa- ja munuaisvaurion sekä pankreatiitin vaara.

Hoito:

Tavallinen ORACEA-annos on yli puolet pienempi kuin tavanomaiset mikrobilääkkeinä käytetyt doksisykliiniannokset. Lääkärin tulee siksi pitää mielessä, että suuri osa yliannostuksista saa todennäköisesti aikaan doksisykliinipitoisuuksia, jotka ovat mikrobilääkityksen terapeuttisissa rajoissa, ja että tähän liittyvää, lääkkeen turvallisuutta tukevaa tietoa on runsaasti. Tällaisissa tapauksissa suositellaan potilaan tarkkailua. Jos kyseessä on huomattava yliannostus, on doksisykliinihoito keskeytettävä välittömästi ja ryhdyttävä tilanteen vaatimiin oireenmukaisiin toimenpiteisiin.

Imeytymättä jääneen doksisykliinin imeytyminen suolistoon tulee minimoida imeytymättömien kelaattikompleksien avulla, joita saadaan aikaan antamalla potilaalle magnesiumia tai kalsiumsuolaa sisältäviä antasidemia. Mahahuuhtelua on syytä harkita.

Dialyysi ei muuta doksisykliinin puoliintumisaikaa seerumissa, eikä siitä näin ollen ole hyötyä yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, tetrasykliinit. ATC-koodi: J01AA02.

Vaikutusmekanismi: Patofysiologisesti ruusufinnin aiheuttamat tulehdusmuutokset ovat osittain neutrofiilivälitteisen prosessin ilmentymiä. Doksisykliinin on osoitettu estävän neutrofiilien toimintaa ja useita (mm. fosfolipaasi A₂:een, endogeeniseen typpioksidin ja interleukiini 6:een liittyviä) proinflammatorisia reaktioita. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

ORACEAlla saavutettavat plasman doksisykliinipitoisuudet ovat paljon pienempiä kuin pitoisuudet, joita vaaditaan bakteeri-infektioita yleisesti aiheuttavien mikro-organismien estoon.

In vivo mikrobiologisissa tutkimuksissa, joissa potilaat altistettiin samankaltaisille vaikuttavan aineen pitoisuuksille 6–18 kuukauden ajaksi, ei pystytty osoittamaan vaikutusta suuontelon, ihon, ruoansulatuskanavan eikä emättimen bakteeriflooraan. Mahdollisuutta, että ORACEAn pitkäaikaiskäyttö saattaisi aiheuttaa resistenttien suolistobakteerien (esim. enterobakteerien ja enterokokkien) ilmaantumista ja resistenssigeenien yleistymistä, ei kuitenkaan voida sulkea pois.

ORACEAa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 16 viikon pituisessa avaintutkimuksessa 537 ruusufinnipotilaalla (10–40 näppylää ja märkärakkulaa ja enintään 2 kyhmyä). Molemmista tutkimuksista tulehdusmuutosten kokonaismäärä väheni ORACEA-ryhmässä keskimäärin merkitsevästi enemmän kuin lumeryhmässä:

Tulehdusmuutosten kokonaismäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 16:

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Lumelääke (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Lumelääke (N = 144)
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskihajonta)	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Keskimääräinen ero ryhmien välillä (95 % luottamusvälit)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-arvo ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p-arvo, hoitoero lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen muutoksen suhteen (ANOVA)

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Doksisykliini imeytyy lähes täydellisesti oraalisesta annostelusta. ORACEAn oraalisen annostelun jälkeen keskimääräiset pitoisuudet plasmassa olivat 510 ng/ml kerta-annoksen jälkeen ja 600 ng/ml vakaassa tilassa (7. päivänä). Huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin yleensä 2–3 tuntia annostelun jälkeen. Kun ORACEA otettiin runsaasti rasvaa ja proteiinia sekä maitotuotteita sisältävän aterian yhteydessä, doksisykliinin biologinen hyötyosuus (AUC) pieneni noin 20 % ja plasman huippupitoisuus noin 43 %.

Jakautuminen, metabolia ja eliminaatio:

Doksisykliinistä yli 90 % sitoutuu plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 50 l. Doksisykliinin pääasiallisia metaboliareittejä ei vielä ole tunnistettu, mutta entsyymi-indusorit pienentävät sen puoliintumisaikaa.

Doksisykliini erittyy virtsaan ja ulosteisiin muuttumattomassa muodossa olevana lääkeaineena. Otetusta annoksesta 40–60 % erittyy virtsaan 92 tunnin kuluessa, ja noin 30 % erittyy ulosteisiin. Doksisykliinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli yhden ORACEA-kerta-annoksen jälkeen noin 21 h ja vakaassa tilassa noin 23 h.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä:

Doksisykliinin puoliintumisaika ei muutu merkitsevästi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Doksisykliini ei eliminoidu merkittävässä määrin hemodialyysin aikana.

Doksisykliinin farmakokinetiikasta maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa todettuja haittavaikutuksia ovat olleet mm. kilpirauhasen hyperpigmentaatio ja munuaisten tubulaarinen degeneraatio. Näitä vaikutuksia havaittiin

altistuksilla, jotka olivat 1,5–2 kertaa suurempia kuin ihmisten ORACEA-suositusannoksilla saavutettavat altistukset. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.

Doksisykliinillä ei ole todettu olevan mutageenista vaikutusta, eikä pitäviä todisteita klastogeenisistä vaikutuksista ole löytynyt. Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa naarailla havaittiin hyvänlaatuisten kasvainten lisääntymistä maitorauhasissa (fibroadenooma), kohdussa (polyypit) sekä kilpirauhasessa (C-soluadenooma).

Rottatutkimuksessa doksisykliinillä oli annoksena 50 mg/kg/vrk sperman suoraa velositeettia vähentävä vaikutus, mutta se ei kuitenkaan vaikuttanut urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä sperman morfologiaan. Tällä annoksella rottien systeeminen altistus oli todennäköisesti noin 4-kertainen verrattuna ORACEA-suositusannosta saavien ihmisten altistukseen. Yli 50 mg/kg/vrk annoksilla oli haitallisia vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskäyttäytymiseen. Rotilla tehdyssä peri/postnataalisessa toksisuustutkimuksessa terapeuttisesti relevanteilla annoksilla ei todettu merkitseviä vaikutuksia. Doksisykliinin tiedetään läpäisevän istukan, ja kirjallisuuden perusteella tetrasykliineillä saattaa olla toksisia vaikutuksia kehittyvään sikiöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin kuori

Liivate

Musta rautaoksidi

Punainen rautaoksidi

Keltainen rautaoksidi

Titaanidioksidi

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Musta rautaoksidi

Indigokarmiini alumiinilakka

Alluranpunainen AC alumiinilakka

Briljanttisinen FCF alumiinilakka

D & C keltainen nro 10 alumiinilakka

Musta opacode S-1-8115

Musta opacode S-1-8114

Kapselin sisältö

Hypromelloosi

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)

Trietyylisitraatti

Talkki

Opadry beige YS-1-17274-A (hypromelloosi 3cP/6cP, titaanidioksidi, makrogoli 400, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi, polysorbaatti 80)

Sokeripallot (maissitärkkelys, sakkaroosi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/PVC/Aclar-läpipainopakkaus

Pakkauskoko: 56 kapselia neljässä 14 kapselin läpipainoliuskassa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I – maakohtainen]

{Nimi ja osoite}

<{puh.}>

<{fax}>

<{sähköposti}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Maakohtainen]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Maakohtainen]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Maakohtainen]

B. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
doksisykliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg doksisykliiniä (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös sakkaroosia
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kovaa depotkapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Nielaistaan kokonaisena. Ei saa murskata eikä pureskella. Otetaan veden kera.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh.}>

<{faksi}>

<{sähköposti}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[Täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMINIUM/PVC/ACIAR-LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
doksisykliini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

C. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
doksisykliini

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä ORACEA on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät ORACEAa
3. Miten ORACEAa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ORACEAn säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ORACEA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

ORACEAa käytetään kasvojen ruusufinnin (rosacea) aiheuttamien finniä ja punaisten ihomuutosten hoitoon aikuisilla.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT ORACEAA

Älä käytä ORACEAa

- jos olet allerginen (yliherkkä) jollekin tetrasykliinien ryhmään kuuluvalle lääkkeelle (kuten doksisykliinille tai minosykliinille) tai ORACEAn jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6).
- jos olet raskaana, et saa käyttää ORACEAa kolmannen kuukauden jälkeen, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos huomaat tai epäilet raskauden alkaneen ORACEA-hoidon aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.
- jos sinulla on mahalaukun hapottomuutta aiheuttava sairaus (aklorhydria) tai jos sinulle on tehty ruoansulatuskanavan yläosan (pohjukaissuolen) leikkaus.

ORACEAa ei saa antaa vauvoille eikä alle 12-vuotiaille lapsille, sillä se saattaa aiheuttaa pysyvää hampaiden värjäytymistä tai hampaiden kehityshäiriöitä.

Ole erityisen varovainen ORACEAn suhteen

Kerro lääkärillesi

- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on taipumusta hiivatulehduksiin tai sinulla on tällä hetkellä suun tai emättimen hiiva- tai sieni-infektio
- jos sinulla on myasthenia gravis (eräs lihastauti)
- jos sinulla on paksusuolitulehdus
- jos sinulla on ruokatorven ärsytystä tai haavaumia
- jos ruusufinni on aiheuttanut sinulle silmäoireita
- jos ihosi altistuu voimakkaalle auringonvalolle tai keinotekoiselle UV-säteilylle, sillä jotkut doksisykliiniä käyttävät potilaat voivat saada pahoja auringonpolttamia. Sinun on syytä harkita aurinkovoiteen käyttöä tai auringolta suojautumista palamisriskin pienentämiseksi. Lopeta ORACEAn ottaminen jos saat auringonpolttamia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

ORACEA ja tietyt muut lääkkeet saattavat häiritä toistensa vaikutuksia, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Kerro lääkärillesi kaikista lääkkeistä, joita käytät tai aiot käyttää ORACEA-hoidon aikana.

- ORACEAa ei tulisi käyttää samanaikaisesti isotretinoiinin kanssa aivopaineen suurenemisen riskin takia. Isotretinoiinia määrätään vaikean aknen hoitoon.
- Älä käytä antasideja, monivitamiineja äläkä mitään muitakaan valmisteita, jotka sisältävät kalsiumia (esim. maito, maitotuotteet ja kalsiumia sisältävät hedelmämehut), alumiinia, magnesiumia (mm. kinapriilitabletit, joita käytetään korkean verenpaineen hoitoon), rautaa tai vismuttia, kolestyramiinia, lääkehiiltä tai sukralfaattia 2–3 tuntiin ORACEAn ottamisen jälkeen. Näiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi heikentää ORACEAn tehoa.
- Myös muut mahahaava- tai närästyslääkkeet voivat heikentää ORACEAn tehoa, joten niitä saa käyttää aikaisintaan 2 tunnin kuluttua ORACEAn ottamisesta.
- Jos käytät verenohennuslääkkeitä, lääkärisi on ehkä muutettava niiden annostusta.
- Jos käytät tiettyjä diabeteslääkkeitä, lääkärisi on ehkä tarkistettava, onko diabeteslääkkeen annostuksen muuttaminen tarpeen.
- ORACEA saattaa heikentää ehkäisytablettien tehoa, mikä voi johtaa ehkäisyn pettämiseen.
- ORACEA saattaa heikentää tiettyjen antibioottien (mm. penisilliinien) tehoa.
- Barbituraattien (unilääkkeitä tai lyhyinä kuureina käytettäviä kipulääkkeitä), rifampisiinin (tuberkuloosilääke), karbamatsepiinin (epilepsialääke), difenyylihydantoiinin ja fenytoiinin (aivoperäisten kouristusten hoitoon käytettäviä lääkkeitä), primidonin (antikonvulsantti) ja siklosporiinin (hylkimisenestolääke) käyttö voi lyhentää ORACEAn vaikutuksen kestoja.
- ORACEAn ja yleisanestesia-aine metoksifluraanin samanaikainen käyttö voi vahingoittaa munuaisia vakavasti.

ORACEAn käyttö ruuan ja juoman kanssa

Ota ORACEA-kapseli aina riittävän vesimäärän kera, sillä se pienentää niehun ja ruokatorven ärsytyksen ja haavaumien riskiä.

Älä juo maitoa tai käytä maitotuotteita samaan aikaan ORACEAn kanssa, sillä ne sisältävät kalsiumia, joka saattaa heikentää ORACEAn tehoa. Kun olet ottanut päivittäisen ORACEA-annoksesi, odota 2–3 tuntia ennen kuin käytät maitotuotteita.

Raskaus ja imetys

ORACEAa ei saa käyttää **raskausaikana, sillä se saattaa aiheuttaa syntymättömälle lapselle pysyvää hampaiden värjäytymistä.**

Imettävät äidit eivät saa käyttää ORACEAa pitkiä aikoja, sillä se voi aiheuttaa vauvalle hampaiden värjäytymistä ja luuston kehityshäiriöitä.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ORACEAlla ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa ORACEAn sisältämistä aineista

ORACEA sisältää sokeria (sakkaroosia). Jos sinulla on todettu jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteys lääkäriisi ennen kuin käytät tätä lääkevalmistetta.

3. MITEN ORACEAA KÄYTETÄÄN

Käytä ORACEAa juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Ota yksi ORACEA-kapseli joka aamu. Kapseli tulee nielaista kokonaisuena, eikä sitä saa pureskella. Juo ORACEAn kanssa iso lasillinen vettä ja ota lääke istuen tai seisten, sillä se vähentää nieluärsytyksen riskiä.

Jos otat enemmän ORACEAa kuin sinun pitäisi

ORACEAn yliannostus voi vaurioittaa maksaa, munuaisia tai haimaa.

Jos otat useampia ORACEA-kapseleita kuin sinun pitäisi, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltäsi.

Jos unohdat ottaa ORACEAa

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kapselin.

Jos lopetat ORACEAn käytön

Jatka ORACEA-hoitoa kunnes lääkärisi kehottaa sinua keskeyttämään sen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, ORACEAkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat yleisiä (1–10 potilaalla 100:sta) ORACEA-hoidon aikana:

- Nenänielun tulehdus
- Sivuontelotulehdus
- Sieni-infektio
- Ahdistus
- Sinuspäänsärky
- Korkea tai kohonnut verenpaine
- Ripuli
- Ylävatsakipu
- Suun kuivuminen
- Selkäkipu
- Kipu
- Joidenkin verikokeiden muutokset (verensokeri, maksan toimintakokeet)

Harvinaiset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat harvinaisia (1–10 potilaalla 10 000:sta) ORACEAn lääkeryhmässä (tetrasykliinihoidon aikana):

- Allergiset reaktiot (yliherkkyysoireet) missä tahansa kehon osassa*
- Muutokset tiettyjen verisolujen määrässä tai tyypissä
- Aivopaineen nousu
- Sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus
- Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus
- Maksavaurio
- Ihottuma tai nokkosihottuma
- Ihon valoherkkyys
- Veren ureapitoisuuden nousu

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia (alle 1 potilaalla 10 000:sta) ORACEAn lääkeryhmässä (tetrasykliinihoidon aikana):

- Allergiset reaktiot, jotka aiheuttavat silmien, huulten tai kielen turvotusta*

- Hiivatulehdus peräaukon ympäristössä tai sukuelimissä
- Punasolujen vauriot (hemolyyttinen anemia)
- Kielitulehdus
- Nielemisvaikeudet
- Suolitulehdus
- Ruokatorvitulehdus tai ruokatorven haavaumat
- Hilseilyä aiheuttava ihotulehdus
- Systeemisen lupus erythematosuksen (LED, eräs autoimmuunisairaus) paheneminen

* Jos sinulla ilmenee kasvojen, huulten, kielen ja nielun turvotusta, hengitysvaikeuksia, nokkosihottumaa, ihon ja silmien kutinaa tai sydämentykytystä ja heikotusta, ota välittömästi yhteys lääkäriisi tai hakeudu päivystyspoliklinikalle. Nämä vaikutukset saattavat olla merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (yliherkkyysoireista).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. ORACEAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä ORACEAa ulkopakkauksessa ja läpipainoliuoksissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä ORACEA sisältää

Vaikuttava aine on doksisykliini. Yksi kapseli sisältää 40 mg doksisykliiniä (monohydraattina).

Muut aineet ovat:

Hypromelloosi, metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), trietyylisitraatti, talkki, Opadry beige YS-1-17274-A (hypromelloosi 3cP/6cP, titaanidioksidi, makrogoli 400, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi, polysorbaatti 80), sokeripallot (maissitärkkelys, sakkaroosi).

Kapselit: liivate, musta rautaoksidi, punainen rautaoksidi, keltainen rautaoksidi, titaanidioksidi
Painomuste: shellakka, propyleeniglykoli, musta rautaoksidi, indigokarmiini alumiinilakka, alluran-punainen AC alumiinilakka, briljanttisininen FCF alumiinilakka, D & C keltainen nro 10 alumiinilakka, musta opacode S-1-8115, musta opacode S-1-8114.

ORACEAn kuvaus ja pakkauskoko

ORACEA on kova depotkapseli.

Kapselit ovat beigen värisiä, ja niissä on merkintä ”CGPI 40”.

Yksi pakkaus sisältää 56 kapselia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I – maakohtainen]

{Nimi ja osoite}

<{puh.}>
<{fax}>
<{sähköposti}>

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja on:
Cardinal Health UK 417 Ltd, Great Oakley, Corby, Northamptonshire NN18 8HS, Iso-Britannia.

Tämä lääkevalmiste on hyväksytty ETA-maissa seuraavilla kauppanimillä:

SE - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
UK - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
DE - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
IE - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
AT - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
FI - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
LU - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
NL - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova
IT - ORACEA 40 mg depotkapseli, kova

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

LIITE IV
MYYNTELUVAN EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Hakijan on toteutettava myynnin jälkeinen mikrobiologinen tutkimus, jotta voidaan lähemmin selvittää Oracean pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä riski vastustuskyvyn kehittymisestä suoliston ja ylähengitysteiden mikrofloorassa, ja sen on sitouduttava esittämään tutkimusprotokolla kolmen kuukauden kuluessa hyväksymisestä. Tutkimuksen laajuuden, asetelman ja päätepisteiden on oltava kirjallisuudessa julkaistujen samankaltaisten kokeiden mukaisia. Hakijan on lisäksi sitouduttava toteuttamaan tämä tutkimus ja toimittamaan kertomus kohtuullisen ajan (esimerkiksi kahden vuoden) kuluessa hyväksymisestä.