

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE(LES) DEMANDEUR(S) DANS LES
ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA	40 mg	Gélule à libération modifiée	Voie orale
Finlande		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA	40 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Allemagne		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA	40 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Irlande		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA ¹	40 mg	Gélule à libération modifiée	Voie orale
Italie		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA	40 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA	40 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA ²	40 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale

¹ Nom en cours d'approbation

² Nom en cours d'approbation

Suède		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA	40 mg	Gélule à libération modifiée	Voie orale
Royaume-Uni		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Allemagne	ORACEA	40 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'ORACEA

L'acné rosacée est une affection de la peau chronique bien connue, souvent caractérisée par des périodes de rémission et d'exacerbations, qui touche principalement le visage et qui cause dès lors des problèmes psychologiques importants en plus d'un inconfort physique. Le traitement de la rosacée vise essentiellement à réduire les lésions papulopustulaires alors que les composantes de l'érythème et de la télangiectasie sont difficiles à soulager. Les seuls traitements largement autorisés actuellement dans l'Union Européenne sont des thérapies topiques contenant du métronidazole ou de l'acide azélaïque, qui requièrent un traitement deux fois par jour et qui peuvent provoquer des effets indésirables locaux comme l'irritation cutanée ou l'aggravation de la rosacée. La doxycycline, généralement en dosage de 100 à 200 mg par jour, est largement utilisée en pratique clinique depuis plus de 25 ans dans le traitement de diverses maladies infectieuses. La doxycycline a également un profil de sécurité bien documenté. Conformément à plusieurs lignes directrices internationales, la doxycycline est également recommandée en général dans le traitement de l'acné rosacée mais elle est uniquement autorisée dans quelques pays de l'Union Européenne. Par conséquent, l'utilisation non approuvée de la doxycycline est largement prescrite en pratique clinique pour le traitement à long terme (des mois voire des années) de l'*acne vulgaris*, avec des dosages généralement plus élevés (100 mg par jour) que les dosages proposés pour Oracea (40 mg par jour). Ceci augmente probablement le risque d'effets indésirables comme le développement de la résistance de la microflore commensale. Par conséquent, la présente demande d'autorisation pour Oracea (comprimés de 40 mg de doxycycline) n'est pas destinée à une nouvelle entité chimique mais vise à développer une formule conçue pour une administration orale une fois par jour qui pourrait fournir des concentrations constantes de doxycycline dans le plasma au niveau anti-inflammatoire mais pas au niveau antimicrobien.

La procédure a été signalée au CHMP, qui a soulevé un certain nombre de questions par le biais d'une «liste de questions» et ensuite d'une «liste de questions notables» qui ont été traitées par le candidat.

Le CHMP a considéré que la sécurité de la doxycycline (100-200 mg par jour) était établie par plusieurs décennies d'usage clinique, ce qui renforce la confiance sur la tolérabilité de la dose la plus faible d'Oracea. Les études cliniques n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sérieux en rapport avec le traitement, de plus la tolérabilité semble ne pas être influencée par le sexe, l'âge ou la gravité de la maladie. À la différence des doses antimicrobiennes plus élevées de doxycycline qui peuvent entraîner le développement d'une résistance et d'une invasion opportuniste, l'expérience des essais cliniques à long terme avec la doxycycline en dosage de 40 mg/jour confirme la bonne tolérabilité de la doxycycline à ce niveau de dose pour un traitement prolongé. L'expérience post-commercialisation n'a pas identifié de nouveaux problèmes de sécurité. Globalement, on estime que, depuis l'autorisation, plus de 400 000 prescriptions d'Oracea ont été délivrées en pharmacie aux États-Unis jusqu'en novembre 2007 et l'expérience post-commercialisation n'a identifié aucun nouveau problème de sécurité.

En ce qui concerne l'efficacité, le candidat a démontré l'efficacité clinique d'Oracea en monothérapie dans la réduction du nombre de lésions papulopustulaires, à travers deux études de phase III, en double-aveugle, randomisées, contrôlées par placebo et incluant plus de 530 patients. Les deux études ont mis en évidence la supériorité significative d'Oracea en comparaison avec le placebo. Puisque aucune étude formelle de dose-réponse n'a été menée, les données de phase II ont été analysées pour rechercher l'existence de la relation dose-effet. Le candidat a conclu que des doses mg/kg plus élevées ont conduit à des concentrations plus élevées dans le plasma, mais n'ont pas entraîné l'augmentation de l'efficacité clinique et que la dose anti-inflammatoire de doxycycline (formule de 40 mg) a conféré une efficacité anti-inflammatoire ample dans le traitement de l'acné rosacée. Par ailleurs, les résultats préliminaires d'une étude comparant Oracea (doxycycline 40 mg) à une dose de 100 mg de doxycycline par jour, les deux conjointement avec le métronidazole en application topique, étaient l'hypothèse de non-infériorité de la posologie Oracea. À condition que l'indication proposée reflète le résultat final primaire des études pivots, comme suggéré actuellement, le CHMP a jugé que l'efficacité

pouvait être considérée comme suffisamment démontrée dans les populations étudiées actuellement dans les études de phase III soumises.

La question relative au fait qu'aucune étude comparative n'avait été réalisée, a été traitée par le candidat qui a soutenu qu'une étude clinique contrôlée utilisant un comparateur actif tel que la doxycycline systémique n'était pas nécessaire, puisque le programme de développement répondait à un certain nombre de lignes directrices (ICH CPMP/ICH/291/95 et CPMP/ICH/135/95) qui ne nécessitent pas de comparateur actif et était conforme à la directive E10 pour le choix d'un groupe témoin dans les études cliniques (CPMP/ICH/364/96). Ceci renforce le principe de l'utilisation d'un groupe témoin placebo comme le mieux approprié si cela est faisable sur le plan éthique et pratique. Le candidat a considéré que les études comparatives à d'autres traitements actifs n'ont pas été réalisables ou n'étaient pas assurées, dans le cas d'Oracea. Par ailleurs, on remarque un manque de comparateurs bien caractérisés du fait que peu de pays de l'Union Européenne sont autorisés à indiquer la doxycycline (100 mg par jour) dans le traitement de la rosacée, ce qui constituerait un problème supplémentaire d'étude de deux médicaments non autorisés (doxycycline à 100 mg et Oracea) dans une étude clinique. Cependant, des études ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'Oracea conjointement à un traitement actif comme le métronidazole, montrant qu'Oracea administré comme complément au métronidazole, est de loin supérieur au métronidazole seul et qu'aucune différence d'efficacité n'avait été constatée entre les doses faibles et élevées de doxycycline. Le CHMP a reconnu les directives ICH, déclarant qu'un comparateur actif n'est pas nécessaire si l'on considère faisable sur le plan éthique et pratique d'utiliser un placebo dans le groupe témoin. Il a été considéré que l'indication pour la rosacée telle que définie par les critères d'inclusion de l'étude remplissait ces critères. Par conséquent, le CHMP a considéré que l'efficacité clinique d'Oracea était suffisamment prouvée dans les deux études de phase III contrôlées par placebo et que la question était résolue.

En ce qui concerne le risque d'induction de résistance, le candidat a fourni des données provenant de plusieurs études prouvant que la doxycycline en dose de 100 mg conduit à l'émergence marquée de souches résistantes dans la microflore orale et intestinale. Six études ont traité la question d'émergence pour la doxycycline faible dose (40 mg par jour), se concentrant sur les effets de la microflore intestinale, sous-gingivale et la salive et sur la flore cutanée. Une étude contrôlée par placebo, en double-aveugle, menée par Walker et al, 2005, examinant l'effet de la doxycycline à 20 mg n'a pas montré de différences statistiques significatives entre le groupe actif et le groupe témoin en termes d'émergence de bactéries résistant à la doxycycline ou à résistance croisée dans les échantillons fécaux ou vaginaux. Quant à l'exposition du site cible des bactéries à la doxycycline, le candidat s'est référé à plusieurs publications établissant que les concentrations résultantes de médicaments antibactériens seront très faibles, entraînant un risque très faible de pression de résistance. À la suite de l'administration de la formule de la version modifiée de 40 mg de doxycycline, les concentrations maximales excrétées de doxycycline seront comprises entre 0,03 et 0,16 mg/l pour tous les mécanismes d'excrétion. La liaison de la doxycycline aux protéines du plasma, au tissu épidermique et aux matières fécales doit être prise en compte puisque seule la fraction libre (10 %) de doxycycline est antibactérienne suite à l'administration orale de doxycycline à 40 mg. Le candidat a également présenté des données issues de six études contrôlées par placebo menées chez plus de 400 patients, ne montrant aucune preuve de l'augmentation de résistance de la flore microbiologique du tractus gastro-intestinal (excréments), du vagin, de la peau, de la salive ou de la plaque dentaire après un traitement à long terme avec la doxycycline à une dose de 40 mg/jour pendant une période allant de 6 à 18 mois, ce qui étaye les résultats des investigations pharmacocinétiques sur l'exposition du site cible. Sur la base de ces découvertes, il est scientifiquement raisonnable de conclure que l'effet de la doxycycline à faible dose sur la flore résidentielle normale comprenant les colibacilles E, les entérocoques, les staphylocoques et les streptocoques, est presque inexistant et que le risque d'induction de développement de résistance est négligeable.

Le CHMP reconnaît que les études disponibles et les données pharmacocinétiques indiquent qu'Oracea (doxycycline à 40 mg par jour) présente moins de risques d'induire une résistance dans le microbiote normal que 100 mg de doxycycline par jour et par conséquent, ne considère pas cette question comme une objection majeure devant exclure une autorisation du produit. Cependant, une connaissance accrue

des effets écologiques d'une administration à long terme de la doxycycline faible dose est hautement souhaitable, et le candidat devra s'engager à soumettre un protocole d'étude pour un essai clinique post-commercialisation enquêtant sur l'émergence d'une résistance des groupes bactériens concernés dans le système intestinal et respiratoire supérieur en vue d'une validation. Il devra également s'engager à conduire une étude dans les trois mois suivant l'autorisation. Les données résultant de cette étude doivent être fournies aux autorités compétentes nationales pour évaluation. Il sera également demandé au candidat de faire ressortir les informations sur cette question dans les sections 4.4 et 5.1 du RCP.

Enfin, le CHMP reconnaît également la difficulté de décomposer les différents sous-groupes de la rosacée puisque les symptômes se recoupent souvent entre les différents sous-types et il a reconnu qu'Oracea visait le traitement des papules et des pustules plutôt que le traitement de la rosacée dans son intégralité ou que le traitement d'un sous-type spécifique. Le CHMP a également été satisfait de l'explication sur les critères d'exclusion relatifs au nombre de nodules, puisque aucun effet sur les nodules n'est déclaré dans l'indication proposée. En ce qui concerne l'érythème, le CHMP a considéré que, malgré l'absence de preuves d'effet positif sur l'érythème, il n'existait aucune indication d'un risque quelconque d'aggravation de l'érythème pendant la thérapie avec Oracea. En outre, le CHMP était d'avis que, bien que l'efficacité de la doxycycline à 40 mg par jour n'ait pas été prouvée chez les patients présentant une rosacée oculaire, les données publiées combinées aux résultats des deux études soumises et contrôlées par placebo n'indiquaient pas de problème de sécurité spécifique pour ce sous-groupe. Le CHMP a proposé la modification de la section 4.4 du RCP afin de réduire le risque d'arrêt du traitement des patients présentant une rosacée oculaire. Le CHMP a également considéré que l'étude à laquelle se référait le candidat, montrant que les lésions papulopustulaires étaient déjà reconnues et évaluées par les dermatologues fournissant une mesure qualitative et quantitative, était pertinente. Par conséquent, l'indication proposée actuellement était considérée comme cliniquement applicable et réalisable.

En conclusion, le CHMP considère comme suffisamment prouvée l'efficacité d'Oracea dans la réduction des lésions papulopustulaires chez les patients adultes présentant une rosacée faciale. La large expérience clinique du traitement à long terme avec la doxycycline à des dosages plus élevés (100-200 mg par jour) et le fait que toutes les études de phase III indiquent qu'Oracea est bien toléré et présente un profil de sécurité comparable au placebo, étaient considérés comme rassurants. Cependant, les études soumises concernant l'absence de risque pour la sélection relative à la résistance antibiotique dans le microbiote normal n'ont pas été jugées entièrement probantes en raison des limites des méthodes utilisées. Par conséquent, le CHMP a demandé au candidat de s'engager à réaliser une étude post-commercialisation appropriée afin d'élucider le risque d'émergence d'une résistance, dans la microflore intestinale et au niveau du système respiratoire supérieur, associée à une utilisation à long terme d'Oracea. L'étendue, la conception et les résultats finaux de l'étude doivent aller dans le sens des études similaires publiées dans la littérature et le protocole de l'étude sera soumis à l'Autorité nationale compétente de l'Etat Membre de référence qui la validera dans les trois mois suivant l'autorisation. Le candidat doit terminer cette étude et rédiger un rapport dans un délai raisonnable (2 ans) à partir de la date d'autorisation. Le candidat devra également revoir le RCP pour Oracea, dans les sections 4.4 et 5.1 en raison du manque d'expérience auprès des patients présentant une rosacée oculaire, comme mentionné dans l'information sur le produit révisé et adopté.

En évaluant les bénéfices/risques d'Oracea, la situation actuelle des options limitées de traitement de la rosacée a été prise en compte, ainsi que le fait qu'il est attendu qu'Oracea fournisse une alternative aux lignes directrices internationales recommandant une utilisation hors RCP de la doxycycline (ou d'autres dérivés de la tétracycline) pour le traitement de la rosacée, conjointement à la réduction du risque d'effets indésirables qui y est associée. Par conséquent, le CHMP considère que les avantages de commercialiser un médicament systémique comme Oracea dans l'indication actuelle compensent le risque d'effets potentiellement dangereux relatifs au développement d'une résistance et considère par conséquent le rapport bénéfice-risque comme positif.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Attendu que

- le CHMP considère comme suffisamment prouvée l'efficacité d'Oracea dans la réduction des lésions papulopustulaires chez les patients adultes présentant une rosacée faciale,

- le CHMP considère qu'Oracea est bien toléré et il est satisfait du profil de sécurité lorsqu'il s'ajoute à l'engagement de conduire une étude post-commercialisation comme indiqué à l'annexe IV et une révision du résumé des caractéristiques du produit comme indiqué à l'annexe III,

- le CHMP considère que les avantages de commercialisation d'un médicament systémique comme Oracea dans l'indication actuelle compensent le risque d'effets potentiellement dangereux relatifs au développement de résistance et considère par conséquent le rapport bénéfice-risque comme positif,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III pour Oracea. Les conditions d'autorisation de mise sur le marché sont exposées à l'annexe IV.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

A. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORACEA, gélules de 40 mg à libération modifiée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 40 mg de doxycycline (sous forme de monohydrate).

Excipient : Chaque gélule contient 102 à 150 mg de sucrose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée

Gélule beige, taille 2, portant l'inscription « CGPI 40 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ORACEA est indiqué pour la réduction des lésions papulopustuleuses chez les patients adultes atteints de rosacée faciale

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes, y compris sujets âgés :

La dose quotidienne est de 40 mg (1 gélule). La gélule doit être prise le matin avec une quantité adéquate d'eau afin de réduire le risque d'irritation et d'ulcération de l'œsophage (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être évalués après 6 semaines de traitement et l'arrêt du traitement sera envisagé en cas d'absence d'amélioration. Les patients ayant participé aux essais cliniques ont été traités pendant 16 semaines. À l'arrêt du traitement, les lésions avaient tendance à réapparaître à la 4^e semaine de suivi. Il est donc recommandé que les patients soient évalués 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

ORACEA doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou chez ceux recevant des médicaments potentiellement hépatotoxiques (voir rubrique 4.4).

Enfants et adolescents

La doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres tétracyclines ou à l'un des excipients.

Nourrissons et enfants de moins de 12 ans.

Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Il ne faut pas prescrire de doxycycline aux patients présentant une achlorhydrie connue ou suspectée ou aux patients ayant subi une chirurgie visant à court-circuiter ou exclure le duodénum du circuit alimentaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

ORACEA contient de la doxycycline dans une formulation conçue pour obtenir des taux plasmatiques inférieurs au seuil antimicrobien. ORACEA ne doit pas être utilisé pour traiter des infections dues à des micro-organismes sensibles (ou supposés être sensibles) à la doxycycline.

Les formulations solides de tétracycline peuvent entraîner une irritation ou une ulcération de l'œsophage. Afin d'éviter l'irritation ou l'ulcération de l'œsophage, une quantité adéquate de liquide (eau) doit être prise avec ce médicament (voir rubrique 4.2). ORACEA doit être avalé en position debout ou en position assise bien droit.

Même si aucune colonisation par des micro-organismes opportunistes tels que les levures, n'a été observée lors des études cliniques avec ORACEA, un traitement par tétracyclines à fortes doses peut entraîner une colonisation par de micro-organismes non sensibles, y compris par des champignons. L'utilisation de tétracyclines à fortes doses peut augmenter l'incidence des candidoses vaginales, bien que cet effet n'ait pas été observé au cours des essais cliniques avec ORACEA. ORACEA doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une prédisposition au développement de candidose. Des mesures appropriées, incluant l'arrêt du traitement par ORACEA, doivent être prises si une surinfection est suspectée.

Le traitement par tétracyclines à fortes doses est associé à l'apparition de bactéries intestinales résistantes, tels les entérocoques et les entérobactéries. Le risque d'apparition d'une résistance au sein de la flore microbienne normale ne peut être exclu chez les patients traités par ORACEA, bien que cet effet n'a pas été observé lors d'études cliniques avec de la doxycycline à faible dose (40 mg/jour).

Les taux sanguins de doxycycline chez les patients traités par ORACEA sont plus faibles que ceux des patients traités par des formulations antimicrobiennes classiques de doxycycline. Cependant, en l'absence de données sur la sécurité d'emploi de cette dose faible dans l'insuffisance hépatique, ORACEA doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou chez ceux recevant des médicaments potentiellement hépatotoxiques. L'effet antianabolisant des tétracyclines peut entraîner une augmentation du taux d'azote uréique. Les études effectuées jusqu'à ce jour indiquent que cette augmentation ne se produit pas chez les patients atteints d'insuffisance rénale utilisant la doxycycline.

La prudence est de rigueur lors du traitement de patients atteints de myasthénie, chez lesquels un risque d'aggravation de leur pathologie est possible.

Tous les patients recevant de la doxycycline, y compris ORACEA, doivent être informés d'éviter toute exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets artificiels pendant leur traitement par doxycycline et d'arrêter le traitement en cas de phototoxicité (ex. éruption cutanée). L'utilisation de crèmes ou d'écrans solaires doit être envisagée. Le traitement doit être arrêté dès les premiers signes de photosensibilité.

Comme dans l'utilisation des médicaments antimicrobiens en général, le risque d'apparition d'une entérococolite pseudomembraneuse existe lors d'un traitement par la doxycycline. En cas d'apparition d'une diarrhée lors du traitement par ORACEA, il faut envisager la possibilité d'une entérococolite pseudomembraneuse et instaurer un traitement approprié. Ceci peut conduire à l'arrêt du traitement par la doxycycline et à l'instauration d'une antibiothérapie spécifique. Les agents freinant le transit intestinal ne sont, dans ce cas, à utiliser.

ORACEA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des manifestations oculaires de rosacée (telles qu'une rosacée oculaire et/ou une blépharite/orgelet interne) étant donné que les données d'efficacité et de sécurité d'emploi sont limitées dans cette population. Si ces manifestations se produisent au cours du traitement, ORACEA doit être interrompu et le patient doit être adressé à un ophtalmologue.

Chez l'humain, l'utilisation de tétracyclines durant la période de formation des dents peut entraîner une coloration (jaune- gris- brun) permanente des dents. Cette réaction, plus fréquente après un traitement prolongé, a également été observée après des traitements répétés de courte durée. Ont également été signalés des cas d'hypoplasie de l'émail dentaire. Comme les autres tétracyclines, la doxycycline forme un complexe stable avec le calcium dans les tissus ostéogéniques. Chez des prématurés ayant reçu toutes les 6 heures 25 mg/kg de poids de tétracycline per os, a été observé un ralentissement de la croissance du péroné. Ce phénomène s'est avéré réversible à l'arrêt du traitement.

En cas de réaction d'hypersensibilité aiguë sévère (ex. anaphylaxie), il faut immédiatement interrompre le traitement par ORACEA et prendre les mesures d'urgence habituelles (ex. administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, de sympathomimétiques ou, si nécessaire une ventilation artificielle).

Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrose-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les recommandations ci-dessous relatives à des interactions possibles entre la doxycycline et d'autres médicaments se fondent sur des études réalisées à des dosages plus élevés, généralement utilisés dans les formulations antibactériennes de doxycycline, ce qui n'est pas le cas d'ORACEA. Cependant, on ne dispose pas, à l'heure actuelle, de données suffisantes quant à l'éventualité d'interactions, constatées aux dosages plus élevés, qui pourraient également survenir sous ORACEA.

Interactions ayant un effet sur la doxycycline :

La résorption de la doxycycline dans le tractus gastro-intestinal peut être entravée par des ions bi- ou tri-valents, tels que l'aluminium, le zinc, le calcium (retrouvé par exemple dans le lait, les produits laitiers et les jus de fruits contenant du calcium), par le magnésium (retrouvé par exemple dans les antiacides), par les préparations à base de fer, ainsi que par le charbon activé, la cholestyramine, les chélateurs du bismuth et les sucralfates. C'est pourquoi de tels produits ou médicaments ne doivent être absorbés que dans un intervalle de 2 à 3 heures suivant l'ingestion de doxycycline.

Les médicaments entraînant une augmentation du pH gastrique peuvent réduire l'absorption de doxycycline et doivent également être pris 2 heures au moins après la prise de doxycycline.

Le quinapril peut réduire l'absorption de la doxycycline en raison de la forte concentration en magnésium des comprimés de quinapril.

La rifampicine, les barbituriques, la carbamazépine, la diphénylhydantoïne, la primidone, la phénytoïne, ainsi que la consommation abusive et chronique d'alcool peuvent accélérer la dégradation de la doxycycline dans le foie par induction enzymatique et, de ce fait, diminuer sa demi-vie. Il peut en résulter des concentrations subthérapeutiques de doxycycline.

Une diminution de la demi-vie de la doxycycline a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de cyclosporine.

Interactions ayant un effet sur d'autres médicaments :

Utilisation concomitante contre-indiquée :

Lorsque la doxycycline est administrée peu de temps avant, pendant ou après un traitement par isotrétinoïne, il existe un risque de renforcement de l'effet thérapeutique des médicaments entraînant une augmentation réversible de la pression intracrânienne (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne). L'administration concomitante de ces deux médicaments doit donc être évitée.

Les bactériostatiques, tels que la doxycycline, peuvent entraver l'effet bactéricide de la pénicilline et d'antibiotiques du groupe des bêta-lactames. Il est recommandé de ne pas administrer de doxycycline en même temps que des antibiotiques du groupe des bêta-lactames.

Autres interactions :

Une toxicité rénale fatale a été rapportée à la suite de l'association de tétracyclines et de méthoxyflurane.

La doxycycline s'est avérée renforcer l'effet hypoglycémique des sulfonylurées (antidiabétiques oraux). En cas d'administration concomitante de ces médicaments, les taux de glycémie doivent être surveillés et il convient, le cas échéant, de réduire la posologie des sulfonylurées.

La doxycycline s'est avérée diminuer l'activité de la prothrombine plasmatique, ce qui augmente l'effet des anticoagulants de type dicoumarinique. En cas d'administration concomitante de ces médicaments, il est nécessaire de surveiller les paramètres de la coagulation, y compris le rapport normalisé international (RNI) et, le cas échéant, de diminuer la posologie des anticoagulants. Il convient de prendre en considération la possibilité d'un risque accru d'hémorragie.

L'utilisation concomitante de tétracyclines et de contraceptifs oraux a conduit, dans quelques cas, à la survenue d'une hémorragie de rupture ou à une grossesse.

4.6 Grossesse et allaitement

Les études chez l'animal n'ont pas démontré d'effet tératogène. Chez l'humain, l'utilisation de tétracyclines dans un nombre limité de grossesses n'a, jusqu'à présent, révélé aucune malformation spécifique.

L'administration de tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse entraîne une coloration permanente des dents de lait. Par conséquent, la doxycycline est donc contre-indiquée au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Des concentrations faibles de tétracyclines passent dans le lait maternel. La doxycycline ne peut être utilisée qu'à court terme chez les femmes qui allaitent. L'utilisation à long terme de doxycycline peut entraîner une absorption significative par l'enfant, ce qui est déconseillé en raison du risque théorique de coloration des dents et de diminution de la croissance osseuse chez l'enfant allaité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La doxycycline a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Lors d'études pivot contrôlées contre placebo sur ORACEA dans le traitement de la rosacée, 269 et 268 patients ont été respectivement traités pendant 16 semaines, soit par 40 mg d'ORACEA par jour soit par le placebo. Des effets indésirables gastrointestinaux se sont produits globalement chez une proportion plus élevée de patients sous ORACEA (13,4 %) que sous placebo (8,6 %). Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par ORACEA, c'-à-d. ceux survenant à une fréquence $\geq 3\%$ sous ORACEA et à une fréquence d'au moins 1 % plus élevée que sous placebo, ont été la nasopharyngite, la diarrhée et l'hypertension.

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables sous ORACEA rapportés dans les études cliniques pivot, c'-à-d. les effets indésirables pour lesquels la fréquence sous ORACEA a été supérieure à celle sous placebo (de $\geq 1\%$). Les événements indésirables rapportés avec la tétracycline en tant que classe d'antibiotique, sont rapportés dans le tableau ci-dessous. Les catégories de fréquence utilisées sont :

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Evénements indésirables^a sous ORACEA rapportés lors d'études cliniques pivot sur la rosacée :

Classe de système d'organe MedDRA	Fréquent : Fréquence $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infections et infestations	Nasopharyngite Sinusite, Infection fongique
Affections psychiatriques	Anxiété
Affections du système nerveux	Céphalée associée à une sinusite
Affections vasculaires	Hypertension
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleur abdominale haute Sécheresse buccale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Douleur
Investigations	ASAT augmentée Pression artérielle augmentée LDH sanguins augmentés Glycémie augmentée

^a Défini comme un événement indésirable dont la fréquence sous ORACEA a été plus élevée que sous placebo (d'au moins 1 %).

Les événements indésirables suivants ont été observés chez les patients recevant des tétracyclines :-

Infections et infestations :

Très rare : Candidose anogénitale

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : Thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie

Très rare : Anémie hémolytique

Affections du système immunitaire :

Rare : Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

On a également rapporté : Purpura rhumatoïde

Affections endocriniennes :

Très rare : Une coloration brun-noir de la thyroïde à l'examen microscopique a été rapportée en cas de traitement à long terme par des tétracyclines. Le fonctionnement de la thyroïde est cependant normal.

Affections du système nerveux :

Rare : Hypertension intracrânienne bénigne

Très rare : Bombement de la fontanelle chez des nourrissons

En cas de signes indiquant une hypertension intracrânienne, il faut interrompre le traitement. Ces réactions indésirables ont rapidement disparu à l'arrêt du traitement.

Affections cardiaques :

Rare : Péricardite

Affections gastro-intestinales :

Rare : Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie

Très rare : Glossite, dysphagie, entéocolite. Des cas d'œsophagite et d'ulcère œsophagien ont été rapportés le plus fréquemment chez des patients ayant absorbé le médicament sous forme d'hyclate et en gélules. La plupart de ces patients avaient pris le médicament immédiatement avant le coucher.

Affections hépatobiliaires :

Rare : Hépatotoxicité

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : Éruptions maculopapuleuse et érythémateuses, photosensibilité cutanée, urticaire

Très rare : Dermate exfoliative, œdème angioneurotique

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très rare : Exacerbation d'un lupus érythémateux systémique

Affections du rein et des voies urinaires :

Rare : Augmentation du taux d'urée sanguine.

La survenue d'effets indésirables typiques aux médicaments appartenant au groupe des tétracyclines est moins probable lors de l'utilisation d'ORACEA étant donné le dosage plus faible et les concentrations plasmatiques relativement basses. Cependant, le clinicien doit être averti de la survenue possible d'événements indésirables et doit surveiller les patients en conséquence.

4.9 Surdosage

Symptômes :

Jusqu'à présent aucune toxicité aiguë significative n'a été décrite en cas de prise orale unique de doxycycline représentant plusieurs fois la dose thérapeutique. Toutefois, en cas de surdosage, il existe un risque d'altération parenchymateuse hépatique et rénale et de pancréatite.

Traitement :

La posologie usuelle d'ORACEA est inférieure à la moitié de la posologie usuelle de doxycycline dans le traitement antibiotique. C'est pourquoi, les cliniciens doivent garder à l'esprit que de nombreux cas de surdosage entraînent des concentrations sériques de doxycycline qui restent dans la fourchette thérapeutique pour le traitement antimicrobien, pour laquelle il existe un grand nombre de données appuyant la sécurité de ce médicament. Dans de tels cas, une période d'observation est recommandée. En cas de surdosage significatif, le traitement par doxycycline doit être arrêté immédiatement et des mesures de traitement symptomatique doivent être entreprises en conséquence.

La résorption de la doxycycline non encore absorbée dans les voies digestives, doit être limitée par la formation de chélates non résorbables, au moyen de l'administration d'antiacides à base de magnésium ou de calcium. Un lavage d'estomac doit être envisagé.

La dialyse n'influence pas la demi-vie sérique de la doxycycline. Elle ne serait donc pas utile pour le traitement des cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Tétracyclines. Code ATC: J01AA02.

Mécanisme d'action : La physiopathologie des lésions inflammatoires de *rosacée*, est en partie une manifestation relevant d'un processus à médiation neutrophilique. La doxycycline a démontré une capacité d'inhibition de l'activité neutrophilique, ainsi que de plusieurs réactions pro-inflammatoires, y compris celles associées à la phospholipase A₂, au monoxyde d'azote endogène et à l'interleukine 6. La signification clinique de ces données est inconnue.

La concentration plasmatique de doxycycline après administration d'ORACEA est très inférieure au taux requis pour inhiber les microorganismes fréquemment associés avec les maladies bactériennes.

Les études microbiologiques in vivo utilisant une exposition identique à la substance active pendant 6 à 18 mois n'ont démontré aucun effet sur la flore bactérienne dominante prélevée au niveau de la cavité buccale, de la peau, du tube digestif, et du vagin. Cependant, en cas d'utilisation à long terme d'ORACEA, on ne peut exclure l'émergence de bactéries intestinales résistantes, telles que les entérobactériacées et les entérocoques, ainsi qu'un accroissement de la résistance des gènes.

ORACEA a été étudié dans deux études pivot randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 16 semaines sur 537 patients atteints de rosacée (présentant 10 à 40 papules et pustules et deux nodules ou plus). Dans ces deux études, la réduction moyenne du nombre total de lésions inflammatoires a été significativement supérieure dans le groupe ORACEA, par rapport au groupe placebo :

Changements moyens du nombre total de lésions inflammatoires entre la période d'inclusion et la Semaine 16.

	Etude 1		Etude 2	
	ORACEA 40 mg(N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Changement moyen (ET) à partir de l'inclusion	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Différence moyenne entre les groupes (limites de confiance à 95 %)	-5,9 (-8,9-2,9)		-5,2 (-7,7-2,7)	
p-value ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p-value de la différence entre les traitements en fonction des changements par rapport à l'inclusion (analyse ANOVA)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

La doxycycline est presque complètement absorbée après administration orale. Après administration orale d'ORACEA, la moyenne des concentrations plasmatiques maximales était de 510 ng/mL après dose unique et de 600 ng/mL à l'état d'équilibre (Jour 7). Les pics plasmatiques ont généralement été atteints après 2 à 3 heures suivant l'administration. La prise concomitante d'un repas riche graisse et en protéine, dont des produits laitiers, a conduit à une diminution de la biodisponibilité (ASC) de la doxycycline contenue dans ORACEA d'environ 20 % et à une réduction de la concentration plasmatique maximale d'environ 43 %.

Distribution, métabolisme et élimination :

La doxycycline se lie à raison de plus de 90 % aux protéines plasmatiques et son volume de distribution apparent est de 50 L. Les principales voies métaboliques de la doxycycline n'ont toujours pas été identifiées, mais les inducteurs enzymatiques diminuent la demi-vie de la doxycycline.

La doxycycline est éliminée sous forme inchangée dans l'urine et les fèces. De 40 % à 60 % de la dose administrée peuvent être retrouvés dans l'urine en 92 heures, et environ 30 % sont retrouvés dans les fèces. La demi-vie terminale de la doxycycline après administration d'ORACEA a été d'environ 21 heures après dose unique et d'environ 23 heures à l'état d'équilibre.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

La demi-vie de la doxycycline n'est pas significativement modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La doxycycline n'est pas éliminée de manière importante par l'hémodialyse.

On ne dispose pas d'informations sur la pharmacocinétique de la doxycycline chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets indésirables observés au cours des études en administration répétée chez l'animal comportent une hyperpigmentation de la thyroïde et une dégénérescence tubulaire rénale. Ces effets ont été observés à des expositions comprises entre 1,5 à 2 fois celles observées chez l'homme à la dose

d'ORACEA proposée. On ignore encore la pertinence clinique de ces données.

La doxycycline n'a démontré aucun effet mutagène, ni aucun signe convaincant d'un effet clastogène. Au cours d'une étude de carcinogénicité chez le rat, il a été observé une augmentation du nombre de tumeurs bénignes de la glande mammaire (fibroadénome), de l'utérus (polype) et de la thyroïde (adénome à cellules C) chez les femelles traitées.

Chez le rat, des doses de 50 mg/kg/jour de doxycycline ont entraîné une diminution de la vitesse linéaire des spermatozoïdes, ce qui n'a pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles ni la morphologie des spermatozoïdes. À cette dose, l'exposition systémique des rats a probablement été d'environ 4 fois celle observée à la dose d'ORACEA recommandée chez l'homme. La fertilité et les performances de reproduction ont été altérées aux doses supérieures à 50 mg/kg/jour chez le rat. Une étude de toxicité péri- et post-natale chez le rat n'a révélé aucun effet significatif aux doses thérapeutiques pertinentes. La doxycycline traverse la barrière placentaire et les données issues de la littérature indiquent que les tétracyclines peuvent entraîner des effets toxiques sur le fœtus en développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Oxyde de fer noir

Oxyde de fer rouge

Oxyde de fer jaune

Dioxyde de titane

Encres d'impression

Shellac

Propylène glycol

Oxyde de fer noir

Laque d'aluminium-indigotine (carmin d'indigo)

Laque d'aluminium rouge Allura AC

Laque d'aluminium bleu brillant FCF

Laque d'aluminium D&C jaune n°10

Opacode noir S-1-8115

Opacode noir S-1-8114

Contenu de la gélule

Hypromellose

Copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyl (1:1)

Citrate triéthyl

Talc

Opadry beige YS-1-17274-A (Hypromellose 3cP/6cP, dioxyde de titane, Macrogol 400, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 80)

Sphères de sucre (amidon de maïs, sucrose)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/PVC/Aclar

Présentation : 56 gélules sous 4 plaquettes thermoformées de 14 gélules chacune

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune précaution particulière

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe – à compléter dans chaque pays]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[à compléter dans chaque pays]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter dans chaque pays]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter dans chaque pays]

B. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
BOITE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORACEA, gélules de 40 mg à libération modifiée.
doxycycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 40 mg de doxycycline (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sucre
Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Avaler en entier. Ne pas croquer ou mâcher. Prendre avec de l'eau.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver dans l’emballage extérieur d’origine à l’abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir Annexe I – à compléter dans chaque pays]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[à compléter dans chaque pays]

13. NUMERO DU LOT

Lot n°

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[à compléter dans chaque pays]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[à compléter dans chaque pays]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[à compléter dans chaque pays]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES ALUMINIUM/PVC/ACLAR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORACEA, gélules de 40 mg à libération modifiée.
doxycycline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – à compléter dans chaque pays]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot n°

5. AUTRES

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

C. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ORACEA, gélules de 40 mg à libération modifiée.
Doxycycline

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'ORACEA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ORACEA
3. Comment prendre ORACEA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ORACEA
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'ORACEA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

ORACEA est un médicament destiné aux adultes pour réduire les éruptions et petites bosses rouges sur le visage causées par une maladie appelée la rosacée.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ORACEA

Ne prenez jamais ORACEA

- si vous êtes allergique (hypersensible) à un médicament de la famille des tétracyclines, y compris la doxycycline ou la minocycline, ou encore à l'un des autres composants d'ORACEA (voir rubrique 6).
- si vous êtes enceinte, ORACEA ne doit pas être pris à compter du 4^e mois de grossesse, car cela peut être néfaste pour l'enfant à naître. Si vous pensez ou apprenez que vous êtes enceinte et que vous prenez ORACEA, contactez immédiatement votre médecin.
- si vous avez une affection responsable de l'absence d'acide dans l'estomac (achlorhydrie) ou que vous avez subi une intervention chirurgicale à la partie supérieure de l'intestin appelée le duodénum.

ORACEA ne doit pas être utilisé par des nourrissons ou des enfants de moins de 12 ans car il peut causer une coloration permanente des dents ou des problèmes de développement des dents.

Faites attention avec ORACEA

Informez votre médecin

- **si vous avez une maladie du foie**
- **si vous êtes prédisposé à une prolifération de type candidose ou si vous souffrez actuellement d'une infection orale ou vaginale à levures ou champignons**
- **si vous souffrez d'une maladie musculaire appelée myasthénie**
- **si vous souffrez de colite**
- **si vous souffrez d'irritation œsophagienne ou d'ulcère de l'œsophage**
- **si vous avez le type de rosacée qui affecte les yeux**

- **si vous exposez votre peau à une quantité importante de soleil ou de rayons ultra-violets artificiels, car des coups de soleil plus graves peuvent survenir chez les personnes prenant de la doxycycline.**
- **Vous devrez envisager d'utiliser une crème solaire ou un écran total afin de réduire le risque de coup de soleil et vous devez arrêter de prendre ORACEA si vous avez subi un coup de soleil.**

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

ORACEA et certains autres médicaments peuvent ne pas fonctionner correctement lorsqu'ils sont pris simultanément. Informez votre médecin des médicaments qui vous prenez ou prévoyez de prendre pendant votre traitement avec ORACEA.

- ORACEA ne doit pas être utilisé en même temps que le médicament isotrétinoïne en raison du risque de pression accrue dans le cerveau. L'isotrétinoïne est prescrite aux patients présentant une acné sévère.
- Ne pas prendre d'antiacides, de multivitamines ou d'autres produits contenant du calcium (tels que le lait et les produits laitiers, ainsi que les jus de fruits contenant du calcium), de l'aluminium, du magnésium (y compris les comprimés de quinapril qui sont utilisés pour le traitement de l'hypertension), le fer ou le bismuth, ou la cholestyramine, le charbon activé ou le sucralfate dans les 2 à 3 heures suivant la prise d'ORACEA. Ces médicaments peuvent réduire l'efficacité d'ORACEA s'ils sont pris en même temps.
- D'autres traitements contre les ulcères ou les brûlures d'estomac peuvent également réduire l'efficacité d'ORACEA et ne doivent pas être pris moins de 2 heures au moins après ORACEA.
- Si vous prenez des fluidifiants du sang, il se pourrait que votre médecin doive modifier la dose de votre fluidifiant.
- Si vous prenez certains médicaments pour le diabète, il se pourrait que votre médecin doive vérifier si la dose de votre traitement antidiabétique doit être changée.
- Il est possible qu'ORACEA diminue l'efficacité des contraceptifs oraux, ce qui pourrait conduire à une grossesse.
- ORACEA peut rendre certains antibiotiques moins efficaces, notamment les pénicillines.
- La prise de barbituriques (somnifères ou analgésiques à court terme), rifampicine (tuberculose), carbamazépine (épilepsie), diphénylhydantoïne et phénytoïne (crises cérébrales), primidone (anticonvulsivant) ou cyclosporine (transplantation d'organe) peut diminuer le temps pendant lequel ORACEA restera actif dans votre système.
- L'utilisation d'ORACEA avec le méthoxyflurane, un médicament pour l'anesthésie générale, peut être néfaste pour les reins.

Aliments et boissons

Toujours prendre ORACEA avec une quantité adéquate d'eau pour avaler la gélule, car cela réduit le risque d'irritation ou l'ulcère dans la gorge ou l'œsophage.

Ne pas prendre de lait ou de produits laitiers en même temps qu'ORACEA, car ces produits contiennent du calcium qui peut réduire l'efficacité d'ORACEA. Ne pas boire ni manger de produits laitiers dans les 2 à 3 heures suivant votre dose quotidienne d'ORACEA.

Grossesse et allaitement

ORACEA ne doit pas être utilisé ***pendant la grossesse, car il peut entraîner une coloration permanente des dents chez l'enfant à naître.***

ORACEA ne doit pas être utilisé pendant de longues périodes par les femmes qui allaitent, car cela peut entraîner une coloration des dents et ralentir la croissance osseuse du nourrisson.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ORACEA a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants d'ORACEA

ORACEA contient du sucre (sucrose). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ORACEA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous devez prendre une gélule par jour d'ORACEA, le matin. Avalez la gélule en entier et ne la mâchez pas.

Vous devez prendre ORACEA avec un grand verre d'eau, en position assise ou debout, pour éviter toute irritation de la gorge.

Si vous avez pris plus d'ORACEA que vous n'auriez dû

Si vous prenez une dose supplémentaire d'ORACEA, il y a un risque de lésion au foie, aux reins ou au pancréas.

Si vous avez pris plus de gélules d'ORACEA que vous n'auriez dû, demandez immédiatement conseil à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre ORACEA

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre ORACEA

Vous devez continuer de prendre ORACEA jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ORACEA peut provoquer des effets indésirables, ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents

Les effets indésirables suivants peuvent survenir fréquemment (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100) au cours d'un traitement avec ORACEA.

- Inflammation du nez et de la gorge
- Inflammation des sinus
- Infection fongique
- Anxiété
- Céphalée associée à une sinusite
- Pression artérielle élevée ou augmentée
- Diarrhée
- Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen

- Bouche sèche
- Douleur dorsale
- Douleur
- Modifications de certains tests sanguins (quantité de sucre dans le sang ou examens de la fonction hépatique).

Effets indésirables rares

Les effets indésirables suivants peuvent se produire rarement (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000) au cours du traitement avec la classe de médicaments à laquelle ORACEA appartient (les tétracyclines) :

- Réaction allergique (hypersensibilité) dans tout le corps*
- Modifications du nombre ou du type de certaines cellules du sang
- Pression accrue dans le cerveau
- Inflammation de la membrane entourant le cœur
- Nausées, vomissements, anorexie
- Atteinte hépatique
- Éruptions cutanées ou urticaire
- Réaction anormale de la peau à la lumière du soleil
- Augmentation du taux d'urée dans le sang

Effets indésirables très rares

Les effets indésirables suivants peuvent se produire très rarement (affectent moins de 1 utilisateur sur 10 000) au cours du traitement avec la classe de médicaments à laquelle ORACEA appartient (les tétracyclines) :

- Réaction allergique causant un gonflement des yeux, des lèvres ou de la langue*
- Infection à levures autour de l'anus ou des organes génitaux
- Altération des globules rouges (anémie hémolytique)
- Inflammation de la langue
- Difficultés à avaler
- Inflammation de l'intestin
- Inflammation ou ulcère de l'œsophage
- Inflammation de la peau entraînant une desquamation
- Aggravation d'une maladie du système immunitaire connue sous le nom de lupus érythémateux systémique (LES)

* Informez immédiatement votre médecin ou allez aux urgences si vous présentez des effets indésirables tels qu'un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, des difficultés à respirer, une urticaire ou des démangeaisons cutanées et oculaires ou des battements cardiaques rapides (palpitations) et le sentiment d'être sur le point de perdre connaissance. Ces effets peuvent être des symptômes d'une grave réaction allergique (hypersensibilité).

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ORACEA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ORACEA après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et la plaquette thermoformée après Lot n°. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ORACEA

La substance active est la doxycycline. Chaque gélule contient 40 mg de doxycycline (sous forme de monohydrate).

Les autres composants sont :

hypromellose, Copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyl (1:1), citrate triéthyl, talc, opadry beige YS-1-17274-A (hypromellose 3cP/6cP, dioxyde de titane, macrogol 400, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 80), sphères de sucre (amidon de maïs, sucrose).

Gélules : gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane

Encres d'impression : shellac, propylène glycol, dioxyde de fer noir, laque d'aluminium d'indigotine (carmin d'indigo), laque d'aluminium rouge allura AC, laque d'aluminium bleu brillant FCF, laque d'aluminium jaune D&C n°. 10, Opacode noir S-1-8115, Opacode blanc S-1-8114.

Qu'est-ce qu'ORACEA et contenu de l'emballage extérieur

ORACEA est une gélule à libération modifiée.

Les gélules sont de couleur beige et porte l'inscription « CGPI 40 ».

Chaque boîte contient 56 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – à compléter dans chaque pays]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Le fabricant responsable de la libération des lots est :

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'EMEA sous les dénominations suivantes :

SE – ORACEA, gélules de 40 mg à libération modifiée

UK - ORACEA 40 gélules de 40 mg à libération modifiée

DE - ORACEA 40 gélules de 40 mg à libération modifiée

IE - ORACEA 40 gélules de 40 mg à libération modifiée

AT - ORACEA 40 gélules de 40 mg à libération modifiée

FI - ORACEA 40 gélules de 40 mg à libération modifiée

LU - ORACEA 40 gélules de 40 mg à libération modifiée

NL - ORACEA 40 gélules de 40 mg à libération modifiée

IT - ORACEA 40 gélules de 40 mg à libération modifiée

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

ANNEXE IV

CONDITIONS D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par les détenteurs de l'autorisation de mise sur le marché :

Le candidat doit conduire une étude microbiologique post-commercialisation afin d'élucider le risque d'émergence d'une résistance, dans la microflore intestinale et au niveau du système respiratoire supérieur, associée à une utilisation à long terme d'Oracea, et il doit s'engager à soumettre un protocole d'essai clinique dans les 3 mois suivant l'autorisation. L'étendue, la conception et les résultats finaux doivent aller s'inscrire dans le droit fil d'essais similaires publiés. Le candidat doit par ailleurs consentir à terminer cette étude et rédiger un rapport dans un délai raisonnable (2 ans par exemple) à compter de la date d'autorisation.