

BIJLAGE I

**LIJST MET NAAM, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET GENEESMIDDEL,
TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA	40 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal
Finland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal
Duitsland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal
Ierland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA ¹	40 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal
Italië		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal
Luxemburg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal
Nederland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA ²	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal
Zweden		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA	40 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal

¹ Naam in afwachting van goedkeuring

² Naam in afwachting van goedkeuring

Verenigd Koninkrijk		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Duitsland	ORACEA	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal
------------------------	--	---	--------	-------	-------------------------------------	-------

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ORACEA

Rosacea is een welbekende chronische huidaandoening, die vaak wordt gekenmerkt door remissies en exacerbaties en die voornamelijk het gezicht aantast. Dit veroorzaakt naast het lichamelijke ongemak, ook significante psychologische problemen. De behandeling van rosacea is voornamelijk gericht op het verminderen van de papulopustulaire letsels. Het erytheem en de teleangiectasia zijn moeilijker te behandelen. De enige in Europa op grote schaal goedgekeurde behandelingen zijn topische geneesmiddelen met metronidazole of azelaïnezuur, die tweemaal daags moeten worden toegediend en aanleiding kunnen geven tot lokale bijwerkingen zoals huidirritatie of verergering van rosacea. Het gebruik van doxycycline, meestal in een dosis van 100-200 mg per dag, is al meer dan 25 jaar wijdverspreid in de klinische praktijk voor de behandeling van verschillende infectieziekten. Het product beschikt over een goed gedocumenteerd veiligheidsprofiel. Volgens verschillende internationale richtlijnen wordt doxycycline ook algemeen aanbevolen voor de behandeling van rosacea. Het is echter slechts in enkele EU-landen goedgekeurd. Bijgevolg wordt off-label gebruik van doxycycline algemeen voorgeschreven in de klinische praktijk voor de langetermijnbehandeling (maanden tot verschillende jaren) van *acne vulgaris*, in doseringen die doorgaans hoger liggen (100 mg per dag) dan de voorgestelde dosis voor Oracea (40 mg per dag). Dit leidt waarschijnlijk tot een hoger risico op bijwerkingen, zoals de ontwikkeling van resistentie in de commensale microflora. De huidige aanvraag voor Oracea (doxycycline 40 mg tabletten) is dan ook geen aanvraag voor een nieuwe chemische entiteit; de aanvraag wordt ingediend met het oog op de ontwikkeling van een formulering ontworpen voor orale toediening eenmaal daags, die steady-state plasmaconcentraties van doxycycline zou kunnen garanderen op anti-inflammatoir niveau maar niet op antibacterieel niveau.

De procedure werd verwezen naar het CHMP, dat een aantal vragen formuleerde aan de hand van een vragenlijst (LoQ - List of Questions) en een daaropvolgende lijst met openstaande vraagstukken (LoOI – List of Outstanding Issues), die door de aanvrager werden beantwoord.

Het CHMP was van oordeel dat de veiligheid van doxycycline (100-200 mg per dag) werd vastgesteld in de loop van decennialang klinisch gebruik, waardoor de tolerabiliteit van de lage dosis Oracea werd bevestigd. Uit de klinische studies bleek dat Oracea geen geneesmiddelgerelateerde ernstige AE's veroorzaakte. De tolerabiliteit van het product lijkt niet te worden beïnvloed door geslacht, leeftijd of de ernst van de aandoening. In tegenstelling tot hogere, antibacteriële doses van doxycycline, die aanleiding kunnen geven tot de ontwikkeling van resistentie en opportunistische overgroei, bevestigt de langdurige klinische studie-ervaring met doxycycline 40 mg/day de goede tolerabiliteit van doxycycline op dit dosisniveau bij langdurige behandeling. Post-marketingervaring bracht geen nieuwe veiligheidsproblemen aan het licht. Algemeen werden sinds de registratie van het product tot november 2007 naar schatting meer dan 400 000 recepten voor Oracea afgegeven bij apotheken in de VS. Post-marketingervaring kon geen nieuwe veiligheidsproblemen identificeren.

Op het vlak van de werkzaamheid toonde de aanvrager de klinische werkzaamheid van Oracea aan als monotherapie in het verminderen van het aantal papels en pustels. Dit werd aangetoond in twee fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met meer dan 530 patiënten. Uit beide studies bleek een significante superioriteit van Oracea in vergelijking met placebo. Aangezien er geen officiële dosis-responsstudies werden uitgevoerd, werden de resultaten van fase III geanalyseerd om na te gaan of er een verband bestaat tussen dosis en werkzaamheid. De aanvrager kwam tot de conclusie dat hogere mg/kg doses resulteerden in hogere plasmaconcentraties maar niet tot een hogere klinische werkzaamheid, en dat doxycycline in anti-inflammatoire dosis (formulering van 40 mg) een anti-inflammatoir piekeffect gaf in de behandeling van rosacea. Daarnaast ondersteunen de preliminaire resultaten van een studie waarin Oracea (40 mg doxycycline) werd vergeleken met 100 mg doxycycline per dag, beide in combinatie met topisch metronidazole, de hypothese dat het doseringsregime van Oracea niet inferieur was. Als de voorgestelde indicatie het primaire eindpunt in de hoofdstudies weerspiegelt, was het CHMP van oordeel dat de werkzaamheid kon worden

beschouwd als voldoende aangetoond in de momenteel bestudeerde populaties in de ingediende fase-III-studies.

De aanvrager beantwoordde de vraag waarom er geen vergelijkingsstudie werd voorzien door te argumenteren dat een gecontroleerde klinische studie met behulp van een actieve comparator, zoals systemisch doxycycline, niet vereist was, aangezien het ontwikkelingsprogramma in overeenstemming was met een aantal ICH-richtlijnen CPMP/ICH/291/95 en CPMP/ICH/135/95, die geen actieve comparator vereisen, en met de E10 Richtlijn voor de keuze van controlegroep in klinische studies (CPMP/ICH/364/96), die het gebruik van een placebocontrolegroep ondersteunt als de meest geschikte studieopzet wanneer dit ethisch en praktisch haalbaar is. De aanvrager oordeelde dat studies tegen andere werkzame behandelingen niet praktisch of gerechtvaardigd waren in het geval van Oracea. Daarnaast is er een gebrek aan terdege beschreven comparators aangezien de indicatie rosacea in zeer weinig EU-landen goedgekeurd is voor doxycycline (100 mg per dag); dit zou bij het vergelijken van twee niet goedgekeurde geneesmiddelen (100 doxycycline en Oracea) in één klinische studie een bijkomende uitdaging vormen. Er werden echter wel studies uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Oracea te onderzoeken in combinatie met een werkzaam geneesmiddel zoals metronidazole. Hieruit bleek dat Oracea, toegediend in combinatie met metronidazole, veruit superieur is aan metronidazole alleen en dat er geen verschil in werkzaamheid kon worden gevonden tussen lage en hoge doses doxycycline. Het CHMP was het eens met de ICH-richtlijnen, die stellen dat een actieve comparator niet vereist is als het ethisch en praktisch haalbaar is om in de controlegroep een placebo te gebruiken. Het comité oordeelde dan ook dat de indicatie rosacea, zoals gedefinieerd in de inclusiecriteria voor de studie, aan deze criteria voldeed. Bijgevolg oordeelde het CHMP dat de klinische werkzaamheid van Oracea voldoende was aangetoond in de twee placebogecontroleerde, fase-III-studies en dat de kwestie dus was opgelost.

Met betrekking tot het risico op de ontwikkeling van resistentie diende de aanvrager resultaten in van verschillende studies, waaruit bleek dat de 100 mg-dosis van doxycycline duidelijk aanleiding geeft tot het ontstaan van resistente stammen in de orale en intestinale microflora. In zes studies werd het vraagstuk van de resistentie bij lage doses doxycycline (40 mg per dag) onder de loep genomen. De aandacht ging hierbij in de eerste plaats naar de effecten op de intestinale microflora, subgingivale microflora en speeksel en op de huidflora. Uit een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie door Walker et al, 2005, naar het effect van 20 mg doxycycline bid, kwam geen enkel statistisch significant verschil naar voren tussen de actieve groep en de placebogroep op het vlak van het ontstaan van bacteriën die resistent waren tegen doxycycline of tegen verschillende geneesmiddelen in vaginale of fecesstalen. Met betrekking tot de blootstelling van bacteriën aan doxycycline op de doelplaats verwees de aanvrager naar verschillende publicaties waarin wordt gesteld dat de resulterende concentraties van antibacterieel-werkzaam geneesmiddel zeer laag zullen zijn, waardoor het risico op resistentiedruk zeer laag is. Na toediening van de 40 mg doxycycline tabletten met gereguleerde afgifte zullen de maximale uitgescheiden concentraties doxycycline liggen tussen 0,03 – 0,16 mg/l voor alle excretiemechanismen. Men dient rekening te houden met de binding van doxycycline aan plasmaeiwitten, epidermaal weefsel en feces, aangezien enkel de vrije fractie (10%) van doxycycline antibacterieel actief is na orale toediening van 40 mg doxycycline. De aanvrager diende ook resultaten in van zes placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij meer dan 400 patiënten. Uit de resultaten bleek geen enkel bewijs voor een toename van de resistentie van de microbiologische flora van het spijsverteringskanaal (feces), de vagina, de huid, het speeksel of tandplaque na langdurige behandeling met doxycycline 40 mg/dag gedurende 6 tot 18 maanden. Dit stemt overeen met farmacokinetisch onderzoek naar blootstelling op de doelplaats. Op basis van deze gegevens is het wetenschappelijk redelijk om te besluiten dat lage doses doxycycline vrijwel geen effect hebben op de normale residentiële flora, inclusief *E coli*, Enterococci, Staphylococci en Streptococci is en dat het risico op de ontwikkeling van resistentie verwaarloosbaar is.

Het CHMP bevestigt dat de beschikbare studies en farmacokinetische gegevens aantonen dat de kans dat Oracea (40 mg doxycycline per dag) resistentie opwekt in de normale microbiota kleiner is dan die van 100 mg doxycycline per dag, en oordeelde dan ook dat deze kwestie geen belangrijk bezwaar is, dat de goedkeuring van het product zou moeten beletten. Meer gegevens over de ecologische effecten

van langdurige toediening van lage doses doxycycline zijn echter uiterst wenselijk. De aanvrager wordt verzocht om een studieprotocol in te dienen voor een goed opgezette klinische post-marketingstudie naar het ontstaan van resistentie in relevante bacteriële groepen in het spijsverteringskanaal en de bovenste luchtwegen voor validering en om dienovereenkomstig een studie uit te voeren binnen 3 maanden na de goedkeuring. De resultaten van deze studie dienen te worden ingediend bij de relevante nationale bevoegde autoriteiten voor beoordeling. De aanvrager werd ook verzocht om informatie over deze kwestie op te nemen in rubriek 4.4 en 5.1 van de SPC.

Tot slot bevestigde het CHMP ook de moeilijke opdeling van de verschillende subgroepen van rosacea, aangezien de symptomen van de verschillende subtypes elkaar vaak overlappen. Het comité erkende dat Oracea bestemd is voor de behandeling van papels en pustels en niet voor de behandeling van rosacea als geheel of voor de behandeling van een specifiek subtype. Het CHMP was eveneens tevreden met de toelichting bij de exclusiecriteria ‘aantal knobbeltjes’ (noduli), aangezien er in de voorgestelde indicatie geen effect op noduli wordt geclaimd. Betreffende erytheem was het CHMP van oordeel dat ondanks de afwezigheid van bewijs voor een positief effect op erytheem er geen aanwijzingen bestaan voor een eventueel risico op de verergering van erytheem tijdens een behandeling met Oracea. Verder was het CHMP van mening dat, hoewel de werkzaamheid van doxycycline 40mg per dag niet werd aangetoond bij patiënten met oculaire rosacea, uit de literatuurgegevens in combinatie met de resultaten van de twee placebogecontroleerde studies bleek dat er in deze subgroep geen specifieke veiligheidsproblemen waren. Het CHMP stelde de wijziging voor van rubriek 4.4 van de SPC om het risico op het weerhouden van de behandeling aan patiënten met oculaire rosacea te beperken. Het CHMP was ook van oordeel dat het onderzoek waarnaar de aanvrager had verwezen en waaruit bleek dat papels en pustels gemakkelijk worden herkend en gediagnosticeerd door dermatologen aan de hand van een kwalitatieve en kwantitatieve meting, relevant was; daarom werd de momenteel voorgestelde indicatie klinisch toepasbaar en praktisch geacht.

Samenvattend oordeelt het CHMP dat de werkzaamheid van Oracea in het verminderen van papels en pustels bij volwassen patiënten met rosacea in het gezicht voldoende werd aangetoond. De uitgebreide klinische ervaring van langdurige behandeling met doxycycline in hogere doses (100-200 mg per dag) en het feit dat alle fase-III-studies uitwijzen dat Oracea goed wordt verdragen en een veiligheidsprofiel heeft dat vergelijkbaar is met dat van een placebo werd als geruststellend beschouwd. De studies naar de afwezigheid van het risico op de selectie van antibiotische resistentie in de normale microbiota werden echter niet beschouwd als voldoende overtuigend als gevolg van de gebruikte studiemethodes. Bijgevolg eiste het CHMP van de aanvrager om een aangepaste post-marketingstudie uit te voeren om het risico op het ontstaan van resistentie in de intestinale microflora en de microflora van de bovenste luchtwegen waarmee langdurig gebruik van Oracea wordt geassocieerd, verder te onderzoeken. Het bereik, de opzet en de eindpunten van de studie moeten overeenstemmen met die van soortgelijke studies gepubliceerd in de literatuur; het studieprotocol moet worden gevalideerd door en voorgelegd aan de nationale bevoegde autoriteit van de referentielidstaat binnen drie maanden na goedkeuring. De aanvrager moet deze studie voltooien en een rapport indienen binnen een redelijke tijdsperiode (bijv. 2 jaar) na de datum van goedkeuring. De aanvrager werd ook verzocht om de SPC voor Oracea aan te passen in rubriek 4.4 en 5.1 omwille van het gebrek aan ervaring bij patiënten met oculaire rosacea, zoals beschreven in de herziene productinformatie.

Bij de beoordeling van de risico-batenverhouding van Oracea werd rekening gehouden met de huidige situatie van beperkte behandelingsmogelijkheden voor rosacea, alsook met het feit dat Oracea een alternatief moet bieden voor de internationale richtlijnen, die off-label gebruik van doxycycline (of andere tetracyclinederivaten) voor de behandeling van rosacea aanbevelen, met de geassocieerde daling van het risico op bijwerkingen. Het CHMP is dan ook van oordeel dat de voordelen van het in de handel brengen van een systemisch geneesmiddel zoals Oracea in de huidige indicatie opwegen tegen het risico op potentiële schadelijke effecten en oordeelt bijgevolg dat de risico-batenverhouding van het product positief is.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- het CHMP van oordeel is dat de werkzaamheid van Oracea in het verminderen van papulopustulaire letsels bij volwassen patiënten met rosacea in het gezicht voldoende werd aangetoond;

- het CHMP van oordeel is dat Oracea goed verdragen wordt en het comité tevreden is over het veiligheidsprofiel mits de verbintenis om een post-marketingstudie uit te voeren zoals beschreven in bijlage IV en de samenvatting van de kenmerken van het product aan te passen zoals beschreven in bijlage III;

- het CHMP van oordeel is dat de voordelen van het in de handel brengen van een systemisch geneesmiddel zoals Oracea in de huidige indicatie opwegen tegen het risico op potentiële schadelijke effecten, die verband houden met de ontwikkeling van resistentie, en bijgevolg van oordeel is dat de risico-batenverhouding van het product positief is;

adviseert het CHMP de toekenning van vergunning(en) voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Oracea. De voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen, worden uiteengezet in bijlage IV.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

A. SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORACEA 40 mg harde MR capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 40 mg doxycycline (als monohydraat).

Hulpstoffen: elke harde capsule bevat 102 – 150 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard

Beige capsule, maat nr. 2, met markering ‘CGPI 40’.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ORACEA is geïndiceerd voor de vermindering van papulo-pustulaire laesies bij volwassen patiënten met faciale rosacea.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen, inclusief ouderen

De dagdosis is 40 mg (1 capsule). De capsule dient ‘s morgens te worden ingenomen met voldoende water om het risico van oesofageale irritatie en ulceratie te beperken (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen na 6 weken te worden geëvalueerd en indien er geen effect wordt gezien dient staken van de behandeling te worden overwogen. In klinische onderzoeken werden patiënten 16 weken lang behandeld. Bij opschorting verschenen er na 4 weken follow-up opnieuw laesies. Daarom wordt aanbevolen de patiënten 4 weken na staken van de behandeling te controleren.

Nierfalen

Geen doseringsaanpassing is noodzakelijk bij patiënten met nierfalen.

Leverfalen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ORACEA aan patiënten met leverfalen of patiënten die potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen toegediend (zie rubriek 4.4)

Kinderen en jongeren

Doxycycline is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 12 jaar (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere tetracyclines of voor een van de hulpstoffen.

Zuigelingen en kinderen tot 12 jaar.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Patiënten bekend wegens of verdacht van achloorhydrie of die een chirurgische ingreep hebben ondergaan voor een bypass of exclusie van het duodenum mogen geen doxycycline voorgeschreven krijgen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ORACEA bevat doxycycline in een formulering bestemd voor plasmawaarden onder de antimicrobiële drempel. ORACEA mag niet worden gebruikt voor de behandeling van infecties veroorzaakt door organismen die gevoelig zijn (of waarbij de verdenking bestaat dat deze gevoelig zijn) voor doxycycline.

Vaste doseringsvormen van de tetracyclines kunnen oesofageale irritatie en ulceratie veroorzaken. Om oesofageale irritatie en ulceratie te voorkomen dient voldoende vloeistof (water) te worden gedronken met dit geneesmiddel (zie rubriek 4.2). ORACEA moet rechtop zittend of staand worden doorgeslikt.

Hoewel geen wildgroei van opportunistische micro-organismen zoals gisten werden gezien gedurende de klinische onderzoeken met ORACEA, kan therapie met tetracyclines bij hogere doses leiden tot wildgroei van niet-gevoelige micro-organismen met inbegrip van fungi. Hoewel niet geobserveerd in klinische onderzoeken met ORACEA, kan het gebruik van tetracyclines bij hogere doses de incidentie van vaginale candidiasis doen toenemen. ORACEA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van predispositie voor candidiasis wildgroei. Als superinfectie wordt vermoed, dienen de juiste maatregelen te worden getroffen en tevens moet worden overwogen om de behandeling met ORACEA te staken.

Behandeling met hogere doses tetracyclines wordt geassocieerd met het optreden van resistente intestinale bacteriën, zoals enterokokken en enterobacteriën. Hoewel niet geobserveerd tijdens klinisch onderzoek met een lage dosis doxycycline (40 mg/dag), kan het risico van ontwikkeling van resistentie in de normale microflora niet worden uitgesloten bij patiënten behandeld met ORACEA.

Doxycycline bloedwaarden bij patiënten behandeld met ORACEA zijn lager dan bij patiënten behandeld met conventionele antimicrobiële formuleringen van doxycycline. Daar er geen gegevens zijn die de veiligheid aantonen bij leverfalen bij deze lage dosis, is echter voorzichtigheid geboden bij toediening van ORACEA aan patiënten met leverfalen of patiënten die potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen toegediend. De anti-anabole werking van tetracyclines kan een verhoogde BUN veroorzaken. Tot op heden tonen onderzoeken aan dat dit niet gebeurt bij gebruik van doxycycline bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de behandeling van patiënten met myasthenia gravis die kans lopen op verslechtering van de toestand van de aandoening.

Alle patiënten die doxycycline krijgen, inclusief ORACEA, moeten worden gewaarschuwd om excessief zonlicht of kunstmatig ultraviolet licht te vermijden tijdens de doxycycline kuur en om te stoppen met de kuur als zich fototoxiciteit (bijv. huiduitslag, enz.) voordoet. Gebruik van een zonnfilter of sunblock moet worden overwogen. De behandeling moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van fotosensitiviteit.

Net als bij het gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen in het algemeen, is er een risico van ontwikkeling van pseudo-membraneuze colitis bij behandeling met doxycycline. In het geval van ontwikkeling van diarree gedurende de behandeling met ORACEA, dient de mogelijkheid van pseudo-membraneuze colitis te worden overwogen en een geschikte therapie ingesteld. Dit kan staken van de doxycycline en instellen van specifieke antibioticatherapie inhouden. Middelen die de peristaltiek remmen mogen in deze situatie niet worden gebruikt.

ORACEA mag niet worden gebruikt bij patiënten met oculaire manifestaties van rosacea (zoals oculaire rosacea en/of blefaritis/meibomianitis) daar er beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid voor deze populatie zijn. Als deze manifestaties gedurende de behandeling verschijnen, dient Oracea te worden stopgezet en de patiënt doorverwezen naar een oogarts.

Het gebruik van tetracyclines bij mensen gedurende de tandontwikkeling kan de oorzaak zijn van permanente verkleuring van de tanden (geel-grijs-bruin). Deze reactie is frequenter bij langdurig gebruik van het geneesmiddel maar wordt ook gemeld na herhaalde korte kuren. Glazuurhypoplasie is ook gemeld. Net als andere tetracyclines vormt doxycycline een stabiel calciumcomplex in botvormend weefsel. Een afname van de groei van de fibula is geobserveerd bij te vroeg geboren en die orale tetracycline kregen in doses van 25 mg/kg om de 6 uur. Deze reactie is reversibel gebleken wanneer het geneesmiddel werd stopgezet.

In het geval van een ernstige acute overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie), moet de behandeling met ORACEA onmiddellijk worden gestaakt en moeten de gebruikelijke spoedeisende maatregelen worden genomen (bijv. toediening van antihistaminica, corticosteroïden, sympathomimetica en, zonodig, kunstmatige beademing).

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De onderstaande aanbevelingen over de potentiële interacties tussen doxycycline en andere medicinale producten zijn meer gebaseerd op ervaring met de grotere doses meestal gebruikt in antimicrobiële formuleringen van doxycycline dan met ORACEA. Momenteel zijn er echter te weinig gegevens beschikbaar om met zekerheid te stellen dat de beschreven interacties met grotere doses doxycycline niet met ORACEA voorkomen.

Interacties met doxycycline

De resorptie van doxycycline uit het maagdarmkanaal kan worden geremd door bi- of tri-valente ionen zoals aluminium, zink, calcium (zoals in melk, zuivel en calciumhoudende vruchtensappen), door magnesium (bijvoorbeeld in antacida) of door ijzerpreparaten, geactiveerde kool, cholestyramine, bismutchelaten en sucralfaat. Daarom dienen dergelijke geneesmiddelen of voedingsmiddelen na een periode van 2 tot 3 uur na ingestie van doxycycline te worden ingenomen.

Geneesmiddelen die de gastrische pH verhogen kunnen de resorptie van doxycycline verminderen en moeten ten minste 2 uur na doxycycline worden ingenomen.

Quinapril kan de resorptie van doxycycline verminderen door het hoge gehalte aan magnesium in quinapriltabletten.

Rifampicine, barbituraten, carbamazepine, difenylhydantoïne, primidon, fenytoïne en chronisch alcoholmisbruik kunnen de afbraak van doxycycline versnellen vanwege enzyminductie in de lever en zo de halfwaardetijd verkorten. Subtherapeutische doxycyclineconcentraties kunnen het gevolg zijn.

Gemeld wordt dat gelijktijdig gebruik met cyclosporine de halfwaardetijd van doxycycline verkort.

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik niet aanbevelen

Wanneer doxycycline wordt toegediend kort vóór, tijdens of na een kuur isotretinoïne, bestaat de mogelijkheid dat potentiëring tussen de geneesmiddelen reversibele verhoging van de intercraniële druk (pseudo-tumor cerebri) veroorzaakt. Gelijktijdige toediening dient daarom te worden voorkomen.

Bacteriostatische geneesmiddelen met inbegrip van doxycycline kunnen interfereren met de bacteriocidale werking van penicilline en beta-lactam-antibiotica. Aanbevolen wordt doxycycline en beta-lactam-antibiotica daarom niet gecombineerd te gebruiken.

Andere interacties

Van de combinatie van tetracyclines en methoxyfluraan wordt gemeld dat ze leiden tot fatale niertoxiciteit.

Aangetoond is dat doxycycline het hypoglykemische effect van sulfonylureum orale antidiabetica potentieert. Indien toegediend in combinatie met deze geneesmiddelen moet de bloedglucosespiegel worden gecontroleerd en, indien nodig, de doses sulfonylureum verminderd.

Gebleken is dat doxycycline de plasma-protrombine activiteit vertraagt en zo het effect van anticoagulantia van het type dicoumarol potentiëren. Indien toegediend in combinatie met deze middelen, moeten coagulatieparameters waaronder INR worden gecontroleerd en, zo nodig, de doses anticoagulantia verminderd. De mogelijkheid van een verhoogd risico op bloedingen dient in gedachte te worden gehouden.

Tetracyclines gelijktijdig gebruikt met orale contraceptiva hebben in enkele gevallen geresulteerd in doorbraakbloeding of zwangerschap.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Dieronderzoek heeft geen teratogeen effect aangetoond. Bij mensen heeft het gebruik van tetracyclines tijdens een beperkt aantal zwangerschappen tot op heden geen specifieke malformatie aan het licht gebracht.

De toediening van tetracyclines tijdens het tweede en laatste trimester resulteert in blijvende verkleuring van de melktanden van de nakomelingen. Dientengevolge is doxycycline gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Lage gehalten van tetracyclines worden uitgescheiden in de melk van vrouwen die borstvoeding geven. Doxycycline kan slechts gedurende korte tijd door borstvoeding gevende moeders worden gebruikt. Langdurig gebruik van doxycycline kan leiden tot significante absorptie door de zuigeling en is daarom niet aanbevolen vanwege een theoretisch risico van tandverkleuring en verminderde botgroei bij de zuigeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Doxycycline heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de pivotal placebogecontroleerde onderzoeken met ORACEA bij rosacea, zijn 269 patiënten behandeld met ORACEA 40 mg eenmaal daags en 268 patiënten met placebo gedurende 16 weken. Maagdarmbijwerkingen kwamen over het geheel voor bij hogere percentages patiënten op ORACEA

(13,4%) dan op placebo (8,6%). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen bij patiënten behandeld met ORACEA, dat wil zeggen de bijwerkingen die met $\geq 3\%$ frequentie voorkwamen bij patiënten op ORACEA en met een frequentie van ten minste 1% hoger dan op placebo, waren nasofaryngitis, diarree en hypertensie.

De onderstaande tabel geeft een lijst met bijwerkingen op ORACEA in de pivotal klinische onderzoeken, dat wil zeggen bijwerkingen waarvoor de frequentie op ORACEA groter was dan de frequentie op placebo (met $\geq 1\%$).

Bijwerkingen gemeld voor tetracycline antibiotica als klasse zijn vermeld volgens de tabel. De gebruikte frequentiegroepen zijn:

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Bijwerkingen op ORACEA in pivotal placebogecontroleerde onderzoeken bij rosacea:

MedDRA systeem orgaanklasse	Vaak: Frequentie $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis Sinusitis Fungale infectie
Psychische stoornissen	Angstgevoelens
Zenuwstelselaandoeningen	Sinushoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Pijn in de onderbuik, bovenste deel Droge mond
Skeletspierstelsel en bindweefsel- en botaandoeningen	Rugpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn
Onderzoeken	Verhoogde ASAT Verhoogde bloeddruk Verhoogde LDH in het bloed Verhoogde bloedglucose

^a Gedefinieerd als ongewenste voorvallen waarvoor de frequentie op ORACEA hoger was dan op placebo (ten minste 1%)

De volgende bijwerkingen zijn geobserveerd bij patiënten die tetracyclines kregen:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer zelden: Anogenitale candidiasis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Trombocytopenie, neutropenie, hypereosinofilie

Zeer zelden: Hemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheidsreacties inclusief anafylaxie

Er zijn ook meldingen gemaakt van: Anafylactoïde purpura

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: Bruin-zwarte microscopische verkleuring van schildklierweefsel is gemeld bij langdurig gebruik van tetracyclines. Schildklierfunctie is normaal.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Goedaardige intracraniele hypertensie

Zeer zelden: Uitpuilende fontanel bij zuigelingen

Behandeling dient te worden gestaakt bij aanwijzingen van verhoogde intracraniele druk. Deze aandoeningen verdwenen snel toen het geneesmiddel werd gestaakt.

Hartaandoeningen

Zelden: Pericarditis

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: Misselijkheid, braken, diarree, anorexie

Zeer zelden: Glossitis, dysfagie, enterocolitis. Oesofagitis en oesofageale ulceratie zijn het meest frequent gemeld bij patiënten die het hyclaat zout in capsulevorm kregen toegediend. De meeste van deze patiënten namen geneesmiddelen vlak voor het naar bed gaan.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Hepatotoxiciteit

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Maculopapulaire en erythemateuze uitslag, fotosensitiviteit van de huid, urticaria

Zeer zelden: Exfoliatieve dermatitis, angioneurotisch oedeem

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen

Zeer zelden: Exacerbatie van systemische lupus erythematosus

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Verhoogd bloed ureum.

Bijwerkingen die typerend zijn de tetracycline klasse geneesmiddelen zijn minder waarschijnlijk tijdens medicatie met ORACEA, vanwege de lagere dosering en de relatief lage plasmaspiegels ervan. De arts dient zich echter altijd bewust te zijn van de mogelijkheid van ongewenste voorvallen en dient de patiënten dienovereenkomstig te controleren.

4.9 Overdosering

Symptomen

Tot op heden is er geen significante acute toxiciteit gerapporteerd in het geval van een enkele orale inname van een groot aantal therapeutische doses doxycycline. In geval van overdosering is er echter een risico van parenchymateuze hepatische of renale schade en pancreatitis.

Behandeling

De gebruikelijk dosis ORACEA is minder dan de helft van de gebruikelijk doses doxycycline gebruikt voor antimicrobiële therapie. Daarom dient de arts te bedenken dat in veel gevallen overdosering waarschijnlijk bloedconcentraties doxycycline produceert binnen het therapeutisch bereik voor antimicrobiële behandeling, waarvoor een grote hoeveelheid gegevens over de veiligheid van het geneesmiddel bestaat. In deze gevallen wordt observatie aanbevolen. In gevallen van significante overdosering, dient doxycycline onmiddellijk te worden gestaakt en de gewenste symptomatische maatregelen te worden genomen.

Intestinale resorptie van niet-geresorbeerde doxycycline moet worden geminimaliseerd door toediening van magnesium of calciumzouthoudende antacida om niet-resorbeerbare chelaatcomplexen met doxycycline te produceren. Maagdarmspoeling moet worden overwogen.

Dialyse verandert de serum doxycycline halfwaardetijd niet en zou dus niet nuttig zijn voor de behandeling van gevallen van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacologische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tetracyclines.
ATC-code: J01AA02.

Werkingsmechanisme: de pathofysiologie van de inflammatoire laesies van rosacea is deels een manifestatie van een neutrofiel-gemedieerd proces. Aangetoond is dat doxycycline de neutrofiele werking en een aantal pro-inflammatoire reacties remt waaronder reacties geassocieerd met fosfolipase A2, endogene stikstofmonoxide en interleukine-6. De klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend.

De plasmaconcentratie van doxycycline na toediening van ORACEA ligt flink onder het niveau vereist voor inhibitie van micro-organismen die gewoonlijk in verband worden gebracht met bacteriële aandoeningen.

In *in vivo* microbiologisch onderzoek met vergelijkbare blootstelling aan het werkzame bestanddeel gedurende 6 tot 18 maanden kon geen enkel effect worden aangetoond op de dominerende bacteriële flora verzameld van de mondholte, huid, darmstelsel en vagina. Het kan echter niet worden uitgesloten dat langdurig gebruik van Oracea kan leiden tot de opkomst van resistente darmbacteriën zoals Enterobacteriaceae en enterokokken, evenals tot verrijking van resistentiegenen.

ORACEA is geëvalueerd in twee pivotal gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 16 weken bij 537 patiënten met rosacea (10 tot 40 papulen en pustulen, en twee of minder nodulen). In beide onderzoeken was de gemiddelde afname van de totale inflammatoire laesie telling significant groter in de ORACEA groep dan in de placebo groep:

Gemiddelde verandering van baseline tot Week 16 in totale inflammatoire laesie telling:

	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Gemiddelde (SD) verandering t.o.v. uitgangswaarde	-11.8 (9.8)	-5.9 (13.9)	-9.5 (9.6)	-4.3 (11.6)
Gemiddeld verschil tussen groepen (95% betrouwbaarheidsgrens)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-Waarde ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p-waarde voor behandelingverschil in verandering ten opzichte van baseline (ANOVA)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Resorptie

Doxycycline wordt vrijwel volledig geresorbeerd na orale toediening. Na orale toediening van ORACEA waren de gemiddelde piekplasmaconcentraties 510 ng/ml na een enkele dosis en 600 ng/ml bij steady state (Dag 7). Piekplasmaspiegels werden over het algemeen bereikt 2 tot 3 uur na toediening. Gelijktijdige toediening met een vetrijke, eitwitrijke maaltijd met zuivelproducten verminderde de biologische beschikbaarheid (AUC-waarde) van doxycycline van ORACEA met circa 20% en verlaagde de piekplasmaspiegel met 43%.

Distributie, metabolisme en eliminatie

Doxycycline is voor meer dan 90% gebonden aan plasma-eiwitten en heeft een schijnbaar distributievolume van 50 liter. Belangrijke metabolische routes van doxycycline zijn niet geïdentificeerd maar enzyminducers verkorten de halfwaardetijd van doxycycline.

Doxycycline wordt in de urine en feces uitgescheiden als onveranderd werkzaam bestanddeel. Tussen 40% en 60% van een toegediende dosis kan na 92 uur in de urine worden teruggevonden en circa 30% in de feces. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van doxycycline na toediening van ORACEA was circa 21 uur na een enkele dosis en circa 23 uur bij steady state.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

De halfwaardetijd van doxycycline is niet significant veranderd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Doxycycline wordt niet in grote mate geëlimineerd tijdens hemodialyse.

Er is geen informatie over de farmacokinetiek van doxycycline bij patiënten met leverstoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen gezien bij herhalingsdosisonderzoek bij dieren omvatten hyperpigmentatie van de schildklier en tubulaire degeneratie van de nier. Deze effecten werden gezien bij blootstellingswaarden van 1,5 tot 2 maal hoger dan bij mensen met ORACEA in de voorgestelde dosis. De klinisch relevantie van deze bevindingen is nog onbekend.

Doxycycline vertoont geen mutagene werking en geen overtuigende aanwijzingen van clastogene werking. In een onderzoek naar carcinogeniciteit bij ratten werden in goedaardige tumoren van de borstklier (fibroadenoom), uterus (poliep) en schildklier (C-cel adenoom) gezien bij vrouwtjes.

Bij ratten veroorzaakten doses van 50 mg/kg/dag doxycycline een afname in de kracht van de beweging in rechte lijn van het sperma maar had geen invloed op de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjes, of op de morfologie van het sperma. Bij deze dosis was de systemische blootstelling ervaren door ratten waarschijnlijk circa 4 maal groter dan bij mensen die de aanbevolen dosis ORACEA innamen. Bij doses groter dan 50 mg/kg/dag werden bij ratten vruchtbaarheid en reproductieprestaties negatief beïnvloed. Een onderzoek naar peri-/postnatale toxiciteit bij ratten toonde geen significante effecten bij therapeutisch relevante doses. Bekend is dat doxycycline door de placenta gaat en uit gegevens uit de literatuur blijkt dat tetracyclines toxische effecten kunnen hebben op de ontwikkelde foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Omhulling capsules

Gelatine

Zwart ijzeroxide

Rood ijzeroxide
Geel ijzeroxide
Titaniumdioxide

Drukinkten

Schellak
Propyleenglycol
Zwart ijzeroxide
Indigokarmijn aluminium lak
Allura Red AC aluminium lak
Brilliant Blue FCF aluminium lak
D & C Yellow No. 10 aluminium lak
Opacode Black S-1-8115
Opacode Black S-1-8114

Capsule-inhoud

Hypromellose
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)
Triethylcitraat
Talk
Opadry beige YS-1-17274-A (Hypromellose 3cP/6cP, Titaniumdioxide, Macrogol 400, Geel ijzeroxide, Rood ijzeroxide, Polysorbaat 80)
Suikersferen (maïszetmeel, sucrose)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium /PVC/Aclar blister

Verpakkingseenheden: 56 capsules in 4 strips van 14 elk

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

B. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ORACEA 40 mg harde MR capsules
doxycycline

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 40 mg doxycycline (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sucrose
Zie bijsluiter voor nadere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde MR capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Heel doorslikken, niet fijnstampen of kauwen. Met water innemen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) IN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partijnr.

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERSVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM /PVC/ACLAR BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORACEA 40 mg harde MR capsules
doxycycline

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partijnr.

5. OVERIGE

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

C. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard (MR)
Doxycycline

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Hebt u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel hebt gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter

1. Wat is ORACEA en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u ORACEA inneemt
3. Hoe wordt ORACEA ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ORACEA
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ORACEA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

ORACEA is een geneesmiddel voor gebruik bij volwassenen om de puistjes en rode bulten op het gezicht veroorzaakt door een aandoening genaamd rosacea te verminderen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ORACEA INNEEMT

Neem ORACEA niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor een geneesmiddel in de tetracycline groep, met inbegrip van doxycycline of minocycline, of voor een van de andere bestanddelen van ORACEA (zie rubriek 6.)
- als u zwanger bent mag ORACEA niet worden gebruikt vanaf de 4^e maand, want het kan het ongeboren kind schade toebrengen. Als u denkt of hoort dat u zwanger bent terwijl u ORACEA gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- als u een aandoening hebt waardoor er zuur in de maag ontbreekt (achloorhydrie) of als u een chirurgische ingreep hebt gehad in het bovenste deel van de ingewanden (duodenum of twaalfvingerige darm).

ORACEA mag niet worden ingenomen door zuigelingen of kinderen onder de 12 jaar, want het kan blijvende verkleuring van de tanden veroorzaken of problemen met de tandontwikkeling.

Wees extra voorzichtig met ORACEA

Stel uw arts op de hoogte

- **als u een leveraandoening hebt**
- **als u een voorgeschiedenis hebt van aanleg voor candidiasis wildgroei of momenteel een orale of vaginale gist- of schimmelinfectie hebt**
- **als u een spierziekte hebt genaamd myasthenia gravis**
- **als u colitis hebt**
- **als u slokdarmirritatie of -zweer hebt**
- **als u het soort rosacea hebt dat de ogen aantast**

- **als u uw huid aan sterk zonlicht of kunstzonlicht blootstelt, want ernstigere verbranding doet zich soms voor bij sommige mensen die doxycycline nemen. U moet overwegen een zonnebrandmiddel of sunblock te gebruiken om het risico van verbranding te verkleinen en u moet stoppen met ORACEA als uw huid verbrand raakt.**

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs hebt gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

ORACEA en bepaalde andere geneesmiddelen werken soms niet goed als ze samen worden ingenomen. Vertel uw arts over geneesmiddelen die u neemt of van plan bent te nemen terwijl u ORACEA inneemt.

- ORACEA mag niet tegelijk met het geneesmiddel isotretinoïne worden gebruikt, vanwege de kans op verhoogde druk in de hersenen. Isotretinoïne wordt voorgeschreven aan patiënten met ernstige acne.
- Neem geen antacida (zuurbindende middelen), multivitaminen of andere producten die calcium bevatten (zoals melk en zuivelproducten en calciumhoudende vruchtensappen), aluminium, magnesium (zoals quinapril tabletten, die worden genomen bij hoge bloeddruk), ijzer of bismut, of cholestyramine, geactiveerde kool of sucralfaat tot 2 tot 3 uur na inname van ORACEA. Deze geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van ORACEA verminderen als ze tegelijkertijd worden ingenomen.
- Andere behandelingen voor zweren of zuur kunnen ook de werkzaamheid van ORACEA verminderen en mogen pas worden ingenomen ten minste 2 uur na ORACEA.
- Als u bloedverdunners gebruikt, moet uw arts misschien de dosis van uw bloedverdunner bijstellen.
- Als u bepaalde behandelingen voor diabetes hebt, moet uw arts misschien controleren of de dosis van de diabetesbehandeling moet worden veranderd.
- Er bestaat een mogelijkheid dat ORACEA de werkzaamheid van orale voorbehoedmiddelen vermindert, wat tot zwangerschap kan leiden.
- ORACEA kan bepaalde antibiotica, zoals penicillinen, minder werkzaam maken.
- Barbituraten (slaappillen of kortetermijn pijnstillers), rifampicine (tuberculose), carbamazepine (epilepsie), difenylhydantoïne en fenytoïne (hersenattack), primidon (anticonvulsivum) of cyclosporine (orgaantransplantatie) kunnen de tijd dat ORACEA werkzaam blijft in uw lichaam verkorten.
- ORACEA samen met het algemene pijnverdovende middel methoxyfluraan kan ernstige schade aan de nieren toebrengen.

Inname van ORACEA met voedsel en drank

Neem ORACEA altijd met een ruime hoeveelheid water in om de capsule door te slikken, omdat dit de kans op irritatie of zweer in de keel of slokdarm verkleint.

Neem geen melk of zuivelproducten tegelijk met ORACEA omdat deze producten calcium bevatten wat de werkzaamheid van ORACEA kan verminderen. Wacht 2 tot 3 uur na uw dagdosis ORACEA voordat u zuivelproducten eet of drinkt.

Zwangerschap en borstvoeding

ORACEA mag niet worden gebruikt *tijdens zwangerschap, want het kan blijvende verkleuring van de tanden van het ongeboren kind veroorzaken.*

ORACEA mag niet gedurende langere tijd worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven omdat het tandverkleuring en verminderde botgroei kan veroorzaken bij de zuigeling.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Doxycycline heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van ORACEA

ORACEA bevat suiker (sucrose). Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt, neemt u contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT ORACEA INGENOMEN

Volg bij het innemen van ORACEA nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

U moet een capsule ORACEA per dag 's morgens innemen. Slik de capsule in zijn geheel door en kauw er niet op.

U moet ORACEA met een heel glas water innemen terwijl u zit of staat om irritatie in de keel te voorkomen.

Wat u moet doen als u meer van ORACEA hebt ingenomen dan u zou mogen

Als u een overdosering ORACEA neemt bestaat er kans op schade aan de lever, nieren of alvleesklier.

Als u meer ORACEA capsules inneemt dan u zou mogen, vraagt u uw arts onmiddellijk om advies.

Wat u moet doen als u bent vergeten ORACEA in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u stopt met het innemen van ORACEA

U moet doorgaan met het innemen van ORACEA tot uw arts zegt dat u moet stoppen.

Als u nog andere vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan ORACEA bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Vaak voorkomende bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen vaak voor (bij 1-10 op de 100 gebruikers) tijdens behandeling met ORACEA:

- Ontsteking van neus en keel
- Ontsteking van de holten
- Schimmelinfectie
- Angstgevoelens
- Sinushoofdpijn
- Hoge of verhoogde bloeddruk
- Diarree
- Pijn in het bovenste deel van de buik
- Droge mond
- Rugpijn
- Pijn

- Veranderingen van sommige bloedwaarden (hoeveelheid suiker in het bloed of tests van de leverfunctie).

Zeldzame bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen zelden voor (bij 1-10 op de 10.000 gebruikers) tijdens behandeling met de groep geneesmiddelen waartoe ORACEA behoort (tetracyclines):

- Allergische (overgevoeligheds-) reactie door het hele lichaam*
- Veranderingen in aantal of type van bepaalde bloedcellen
- Verhoogde druk in de hersenen
- Ontsteking van het membraan rondom het hart
- Misselijkheid, braken, anorexie
- Leverschade
- Huiduitslag of netelroos
- Abnormale reactie van de huid op zonlicht
- Verhoogde ureumwaarden in het bloed

Zeer zeldzame bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen zeer zelden voor (bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers) tijdens behandeling met de groep geneesmiddelen waartoe ORACEA behoort (tetracyclines):

- Allergisch reactie die zwelling van ogen lippen en tong veroorzaakt*
- Gistinfectie rond de anus of geslachtsdelen
- Schade aan de rode bloedcellen (hemolytische anemie)
- Ontsteking van de tong
- Problemen met slikken
- Ontsteking van de ingewanden
- Ontsteking of zweer van de slokdarm
- Ontsteking van de huid die schilferigheid veroorzaakt
- Verslechtering van het immuunsysteem, een aandoening bekend onder de naam systemische lupus erythematoses (SLE)

* Vertel uw arts onmiddellijk of ga naar de spoedeisende hulp als u bijwerkingen hebt zoals gezwollen gezicht, lippen, tong en keel, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos of jeukerige huid en ogen, of snelle hartslag (palpaties) en flauw gevoel. Deze bijwerkingen kunnen symptomen zijn van een ernstige allergische (overgevoeligheds-) reactie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of als u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U ORACEA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik ORACEA niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de buitenverpakking en de blister na Partijnr. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen mogen niet worden weggegooid via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat ORACEA

Het werkzame bestanddeel is doxycycline. Elke capsule bevat 40 mg doxycycline (als monohydraat).

De andere bestanddelen zijn:

hypromellose, methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1), triethylcitraat, talk, opadry beige YS-1-17274-A (hypromellose 3cP/6cP, titaniumdioxide, macrogol 400, geel ijzeroxide, rood ijzeroxide, polysorbaat 80), suikersferen (maïszetmeel, sucrose).

Capsules: gelatine, zwart ijzeroxide, rood ijzeroxide, geel ijzeroxide, titaniumdioxide

Drukinkt: schellak, propyleenglycol, zwart ijzeroxide, indigokarmijn aluminium lak, allura red AC aluminium lak, brilliant blue FCF aluminium lak, D & C yellow no. 10 aluminium lak, Opacode black S-1-8115, Opacode black S-1-8114.

Hoe ziet ORACEA eruit en wat is de inhoud van de verpakking

ORACEA is een harde MR capsule.

De capsules zijn beige van kleur, met de markering 'CGPI 40'.

Elke verpakking bevat 56 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

De fabrikant verantwoordelijk voor de partij is:

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

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

SE-ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard

UK-ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard

DE-ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard

IE-ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard

AT-ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard

FI-ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard

LU-ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard

NL – ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard (MR)

IT-ORACEA 40 mg capsule met gereguleerde afgifte, hard

Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd op

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

De nationale bevoegde autoriteiten, gecoördineerd door de referentielidstaat, zullen garanderen dat de volgende voorwaarden worden vervuld door de vergunninghouders:

De aanvrager moet een microbiologische post-marketingstudie uitvoeren om het risico op het ontstaan van resistentie in de intestinale microflora en de microflora van de bovenste luchtwegen, waarmee langdurig gebruik van Oracea wordt geassocieerd, verder te onderzoeken en zich verbinden tot het indienen van een studieprotocol binnen drie maanden na de goedkeuring. Het bereik, de opzet en de eindpunten moeten overeenstemmen met die van soortgelijke studies die in de literatuur gepubliceerd werden. De aanvrager moet verder aanvaarden om deze studie te voltooien en een rapport in te dienen binnen een redelijke tijdsperiode (bijv. twee jaar) na de datum van goedkeuring.