

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET, SAMT SÖKANDE I
MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
Finland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
Tyskland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
Irland		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA ¹	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
Italien		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
Luxembourg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
Nederländerna		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA ²	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
Sverige		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning

¹ Avvaktan på namngodkännande

² Avvaktan på namngodkännande

Storbritannien		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Tyskland	ORACEA	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
----------------	--	--	--------	-------	-------------------	-----------------

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ORACEA

Rosacea är en välkänd kronisk hudsjukdom, som ofta går i olika faser då sjukdomen förbättras och förvärras. Sjukdomen påverkar huvudsakligen ansiktet och orsakar, utöver det fysiska obehaget, betydande psykologiska problem. Behandling av rosacea syftar i första hand till att minska de papulopostulösa skadorna, medan det är svårt att lindra erytem och telangiectasi. De enda behandlingar som för närvarande är godkända i större omfattning i EU är topiska behandlingar som innehåller metronidazol eller azelainsyra, vilka måste administreras två gånger per dag och kan orsaka lokala biverkningar, till exempel hudirritation eller att rosacea förvärras. Doxycyclin har använts mycket i klinisk praktik för behandling av diverse infektionssjukdomar i mer än 25 år, vanligtvis i dosen 100–200 mg dagligen, och har en väldokumenterad säkerhetsprofil. Enligt flera internationella riktlinjedokument är det även vanligt att doxycyclin rekommenderas för behandling av rosacea, men det är endast godkänt i några få EU-länder. Detta har resulterat i att förskrivning utanför godkänd indikation (off-label) är vanligt förekommande i klinisk praktik för långsiktig behandling (månader upp till flera år) av *acne vulgaris*, med doser som i stort sett är högre (100 mg dagligen) än den föreslagna dosen för Oracea (40 mg dagligen). Detta leder troligen till en högre risk för biverkningar, till exempel utveckling av resistens i den kommensala mikrofloran. Föreliggande ansökan för Oracea (tabletter med 40 mg doxycyclin) gäller således inte en ny kemisk substans (NCE) utan syftar till att ta fram en formulering som är utformad för att administreras oralt en gång om dagen som kan ge plasmakoncentrationer av doxycyclin vid steady state på antiinflammatorisk nivå men inte på antimikrobiell nivå.

Förfarandet hänsköts till CHMP som tog upp ett antal frågor genom en lista med frågor och en senare lista över kvarstående frågor, vilka har behandlats av sökanden.

CHMP ansåg att säkerheten för doxycyclin (100–200 mg dagligen) har fastställts under många årtionden av klinisk användning, vilket ger tillförsikt vad gäller att den lägre dosen med Oracea ska tolereras. De kliniska studierna visade inte på några allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar, och tolerabiliteten tycks inte påverkas av kön, ålder eller sjukdomens allvarlighetsgrad. Till skillnad från vad som är fallet för högre antimikrobiella doser av doxycyclin, som kan leda till att resistens och opportunistisk överväxt utvecklas, bekräftar långsiktiga kliniska prövningar med doxycyclin 40 mg/dag att doxycyclin tolereras väl på denna dosnivå under långvarig behandling. Erfarenheterna efter utsläppande på marknaden har inte resulterat i några nya säkerhetsfrågor. På det hela taget beräknas att mer än 400 000 förskrivningar av Oracea har expedierats av apotek i Förenta staterna efter godkännandet och fram till november 2007, och inga nya säkerhetsfrågor har identifierats i erfarenheterna efter utsläppande på marknaden.

Med avseende på effekt har sökanden visat Oraceas kliniska effekt för att reducera antalet papulopostulösa skador genom två fas III dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade studier, som omfattade över 530 patienter. I båda studierna visades det att Oracea hade signifikant bättre effekt jämfört med placebo. Eftersom några formella dosresponsstudier inte har genomförts har fas III-data analyserats för att undersöka om det finns något förhållande mellan dos och effekt. Sökanden fann att högre doser (mg/kg) resulterade i högre plasmakoncentrationer, men inte gav högre klinisk effekt och att en antiinflammatorisk dos doxycyclin (40 mg formulering) gav störst antiinflammatorisk effekt vid behandling av rosacea. Vidare stöder de preliminära resultaten av en studie som jämförde Oracea (40 mg doxycyclin) 100 mg doxycyclin dagligen, båda i samverkan med metronidazol i topisk lösning, hypotesen att doseringen med Oracea inte har sämre effekt. Under förutsättning att den föreslagna indikationen återspeglar primär endpoint i de pivotala studierna, vilket för närvarande verkar vara fallet, ansåg CHMP att effekten har visats på ett tillfredsställande sätt för de studerade populationerna i de fas 3-studier som har lämnats in.

Sökanden bemötte invändningen att ingen jämförelsestudie har ställts till förfogande genom att hävda att det inte behövs någon kontrollerad klinisk prövning med användning av ett aktivt jämförelsepreparat, till exempel systemisk doxycyclin, eftersom utvecklingsprogrammet uppfyller kraven i ett antal riktlinjedokument från ICH (CPMP/ICH/291/95 och CPMP/ICH/135/95) vari det inte krävs något aktivt jämförelsepreparat och med E10 *Guidance for the choice of control group in clinical trials* (CPMP/ICH/364/96), som stöder användningen av en placebokontrollgrupp som den lämpligaste utformningen som är både etiskt och praktiskt genomförbar. Sökanden ansåg att det inte var praktiskt eller motiverat att genomföra studier som innebar jämförelser med andra aktiva behandlingar för Oracea. Dessutom saknas det ett väldefinierat jämförelsepreparat då mycket få EU-länder har godkänt indikationen rosacea för doxycyclin (100 mg dagligen), vilket skulle resultera i ytterligare svårigheter om man skulle studera två icke godkända läkemedel (100 mg doxycyclin och Oracea) i en klinisk prövning. Studier har emellertid genomförts för att utvärdera effekt och säkerhet för Oracea i anslutning till aktiv behandling, till exempel metronidazol, och de visar att Oracea, när det ges som komplement till metronidazol, är mycket överlägset jämfört med endast metronidazol och att inga skillnader mellan låga och höga doser av doxycyclin har påträffats. CHMP instämde med ICH:s riktlinjedokument och sade att det inte krävs något aktivt jämförelsepreparat om det anses etiskt och praktiskt möjligt att använda placebo i kontrollgruppen. Indikationen rosacea så som denna definieras i inklusionskriterierna för studien anses uppfylla dessa kriterier. CHMP ansåg därför att den kliniska effekten för Oracea hade påvisats tillräckligt i de två placebokontrollerade fas 3-studierna och att frågan var löst.

Vad gäller risken för utveckling av resistens har sökanden tillhandahållit data från flera studier som visar att dosen 100 mg doxycyclin leder till en påtaglig utveckling av resistentastammar i munhålan och tarmsystemets mikroflora. Sex studier behandlade frågan om utveckling av resistens för låga doser doxycyclin (40 mg dagligen), med fokus på effekterna på tarmsystemets mikroflora, på subgingival mikroflora och saliv samt på hudfloran. I en dubbelblind, placebokontrollerad studie av Walker et al från 2005 undersöktes effekten av 20 mg doxycyclin, men studien visade inte på några statistiskt signifikanta skillnader mellan den aktiva gruppen och placebogruppen vad gäller utveckling av bakterier resistent mot doxycyclin eller flera läkemedel i fekalieprover eller vaginala prover. Vad gäller bakteriers exponering för doxycyclin på målplatsen hänvisade sökanden till flera publikationer vari det görs gällande att de koncentrationer av antibakteriellt aktiva läkemedel som blir följden kommer att vara mycket låga, vilket innebär att risken för tryck på resistensen är mycket låg. Efter administration av 40 mg formulering med modifierad frisättning av doxycyclin kommer de högsta utsöndrade koncentrationerna av doxycyclin att ligga mellan 0,03–0,16 mg/l för alla utsöndringsmekanismer. Det är nödvändigt att ta hänsyn till doxycyclins bindning till plasmaproteiner, överhudsvävnad och fekalier eftersom endast den fria fraktionen (10 procent) av doxycyclin är antibakteriellt aktiv efter oral administration av 40 mg doxycyclin. Sökanden presenterade även data från sex placebokontrollerade studier som genomförts med över 400 patienter. I dessa studier framkom inga tecken på ökad resistens i den mikrobiologiska floran i magtarmkanalen (fekalier), vagina, hud, saliv eller plack efter långvarig behandling med doxycyclin 40 mg/dag i 6 till 18 månader, vilket överensstämmer med farmakokinetiska undersökningar om exponering på målplatsen. På grundval av dessa resultat är det vetenskapligt befogat att dra slutsatsen att effekten av låga doser doxycyclin på den normala, befintliga floran inklusive *E coli*, enterokocker, stafylokokker och streptokocker är i det närmaste obefintlig och att risken för att framkalla resistens är försumbar.

CHMP medger att tillgängliga studier och farmakokinetiska data tyder på att det är mindre troligt att Oracea (40 mg doxycyclin dagligen) kommer att framkalla resistens i den normala mikrobiotan än 100 mg doxycyclin dagligen, och anser därför att denna fråga inte utgör en viktig invändning som skulle kunna hindra att läkemedlet blir godkänt. Det finns emellertid ett stort behov av mer kunskaper om de ekologiska effekter som administration av doxycyclin i låga doser kan ge upphov till på lång sikt, och den sökande ska inkomma med ett studieprotokoll för en väl utformad klinisk studie av situationen efter utsläppande på marknaden för att undersöka utveckling av resistens i relevanta bakteriegrupper i tarmsystem och övre luftvägar för godkännande samt genomföra en sådan studie inom 3 månader efter godkännandet. De data som blir resultatet av denna studie ska ställas till de

relevanta behöriga nationella myndigheternas förfogande för bedömning. Sökanden anmodades även att återge information i denna fråga i avdelningarna 4.4 och 5.1 i produktresumén.

Slutligen medgav CHMP även svårigheterna att bryta ned de olika undergrupperna av rosacea eftersom symtomen ofta överlappar mellan de olika undergrupperna och erkände att Oracea syftar till att behandla papula och pustler snarare än rosacea som helhet eller en viss undertyp. CHMP var även tillfreds med förklaringen om kriterierna för att inte ta med antal nodulus, eftersom den föreslagna indikationen inte gör anspråk på någon effekt på nodulus. När det gäller erytem ansåg CHMP att det inte finns något som tyder på någon risk för att erytem skulle förvärras under behandling med Oracea, trots att det saknas belägg för en positiv effekt på erytem. CHMP ansåg dessutom att även om effekten av doxycyclin 40 mg dagligen inte har påvisats för patienter med okular rosacea, så tyder data från den medicinska litteraturen tillsammans med resultatet från de två placebokontrollerade studierna på att det inte finns några särskilda säkerhetsfrågor i denna undergrupp. För att minimera risken för att patienter med okular rosacea ska förvägras behandling föreslog CHMP att avdelning 4.4 i produktresumén ska ändras. CHMP ansåg även att den undersökning som anförts av sökanden och som visar att hudläkare med lätthet kan identifiera och bedöma papulopostulösa skador i både kvalitativt och kvantitativt hänseende var relevant. Den föreslagna indikationen anses därför vara kliniskt tillämplig och praktisk.

Avslutningsvis anser CHMP att Oraceas effekt för att minska papulopostulösa skador hos vuxna patienter med rosacea i ansiktet har visats på ett tillfredsställande sätt. Den omfattande kliniska erfarenheten av långvarig behandling med doxycyclin vid högre doser (100–200 mg dagligen) och det faktum att alla fas 3-studier pekar på att Oracea tolereras väl och har en säkerhetsprofil som jämförbar med placebo ansågs vara lugnande. Inlämnade studier beträffande avsaknaden av risker för val av antibiotikaresistens i normal mikrobiota ansågs emellertid inte vara helt övertygande på grund av begränsningar i de metoder som använts. Därför har CHMP krävt ett åtagande från sökanden om att genomföra en lämplig studie efter utsläppande på marknaden för att ytterligare klarlägga riskerna för att framkalla resistens i mikrofloran i tarmsystem och övre luftvägar i samband med långvarig användning av Oracea. Studien ska ha en omfattning, utformning och endpoints som stämmer överens med liknande undersökningar som har publicerats i den medicinska litteraturen, och studieprotokollet ska vara godkänt av och inlämnat till referensmedlemsstatens nationella behöriga myndighet inom tre månader från godkännandet. Sökanden ska slutföra denna studie och inkomma med en rapport inom en skälig tidsperiod (t.ex. 2 år) från datum för godkännande. Sökanden anmodades även att omarbeta produktresumén för Oracea i avdelningarna 4.4 och 5.1 eftersom det saknas erfarenhet av patienter med okular rosacea, såsom framgår av den antagna reviderade produktinformationen.

Vid bedömningen av förhållandet mellan fördelar och risker för Oracea har hänsyn tagits till den nuvarande bristen på behandlingsalternativ för rosacea, såväl som det faktum att Oracea förväntas utgöra ett alternativ till de internationella riktlinjedokument som rekommenderar förskrivning utanför godkänd indikation av doxycyclin (eller andra tetracyklinderivat) för behandling av rosacea, med därtill hörande minskade risker för biverkningar. CHMP anser således att fördelarna med att släppa ut ett systemiskt läkemedel på marknaden såsom Oracea i den nuvarande indikationen överväger i förhållande till risken för potentiella skadliga effekter på grund av utveckling av resistens och anser därför att förhållandet mellan fördelar och risker är positivt.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

- CHMP anser att Oraceas effekt för att minska papulopostulösa skador hos vuxna patienter med rosacea i ansiktet har visats på ett tillfredsställande sätt.

- CHMP anser att Oracea tolereras väl och kommer att vara tillfreds med säkerhetsprofilen när åtagandet att genomföra en studie efter utsläppandet på marknaden enligt bilaga IV har genomförts och produktresumén har omarbetats enligt bilaga III.

- CHMP anser att fördelarna med att släppa ut ett systemiskt läkemedel på marknaden såsom Oracea i den nuvarande indikationen överväger i förhållande till risken för potentiella skadliga effekter på grund av utveckling av resistens och anser därför att förhållandet mellan fördelar och risker är positivt.

CHMP rekommenderar att de godkännanden för försäljning av Oracea för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel anges i bilaga III ska beviljas. Villkoren för godkännande för försäljning anges i bilaga IV.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oracea 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 40 mg doxycyklin (som monohydrat).

Hjälpämne: Varje hård kapsel innehåller 102–150 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel med modifierad frisättning.

Beige kapsel, storlek nr 2, med märkningen "CGPI 40".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oracea är indicerat för att reducera papulopustulära lesioner hos vuxna patienter med rosacea i ansiktet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna, även äldre:

Daglig dos är 40 mg (1 kapsel). Kapseln bör tas på morgonen med tillräcklig mängd vatten för att reducera risken för esofageal irritation och ulceration (se avsnitt 4.4).

Patienterna ska utvärderas efter 6 veckor och, om effekten uteblir, bör man överväga att avbryta behandlingen. I kliniska studier behandlades patienterna i 16 veckor. Vid avbrott, tenderade lesioner att uppträda på nytt vid 4-veckorsuppföljningen. Därför är rekommendationen att patienterna ska bedömas 4 veckor efter att behandlingen avbrutits.

Nedsatt njurfunktion

Ingen doseringsjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Oracea ska administreras med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller till patienter som får potentiellt hepatotoxiska medicinska produkter (se avsnitt 4.4).

Barn och vuxna

Doxycyklin är kontraindicerat för barn under 12 (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra tetracykliner eller mot något hjälpämne.

Spädbarn och barn upp till 12 års ålder.

Andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

Patienter som har eller misstänks ha aklorhydri eller som har opererats för bypass eller avstängning av duodenum..

4.4 Varningar och försiktighet

Oracea innehåller doxycyklin i en formulering som utformats för att ge plasmanivåer under den antimikrobiella tröskeln. Oracea får inte användas till att behandla infektioner som orsakats av organismer som är känsliga för (eller misstänks vara känsliga) för doxycyklin.

Fasta doseringsformer av tetracykliner kan ge esofageal irritation och ulceration. För att undvika esofageal irritation och ulceration måste tillräckligt med vätska (vatten) intas tillsammans med detta läkemedel (se avsnitt 4.2). Oracea ska sväljas sittandes upprätt eller stående.

Behandling med tetracykliner i högre doser har visats kunna resultera i överväxt av okänsliga mikroorganismer, t.ex. svamp. Användning av tetracykliner i högre doser kan öka risken för vaginal candidainfektion. Trots att detta inte observerats i kliniska studier med Oracea, ska Oracea användas med försiktighet till patienter med anamnetisk predisposition för vaginal candidainfektion. Om superinfektion misstänks, måste lämpliga åtgärder vidtas, t.ex. övervägande att avbryta behandlingen med Oracea.

Behandling med högre doser av tetracykliner är förknippad med framväxt av resistenta tarmbakterier, t.ex. enterokocker och enterobakterier. Risken för resistensutveckling i den normala mikrofloran kan inte uteslutas hos patienter som behandlas med Oracea, trots att detta inte observerats vid kliniska studier med doxycyklin i låga doser (40 mg/dag).

Plasmakoncentrationerna av doxycyklin hos patienter som behandlas med Oracea är lägre än hos dem som behandlas med konventionella antimikrobiella formuleringar för doxycyklin. Men eftersom det inte finns några data som stöder säkerheten vid nedsatt leverfunktion vid denna låga dos, ska Oracea administreras med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller till patienter som får potentiellt hepatotoxiska medicinska produkter. Den antianabol verkan för tetracykliner kan leda till en ökning av BUN. Studier tyder dock på att detta inte inträffar vid användning av doxycyklin till patienter med nedsatt njurfunktion.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med myasteni gravis vilka kan utsättas för risken att tillståndet försämras.

Alla patienter som får doxycyklin, även Oracea ska rådats att undvika för mycket solljus eller artificiellt ultraviolett ljus medan de äter doxycyklin och att avbryta behandlingen om fototoxitet (t.ex. hudutslag) inträffar. Användning av solkräm med skyddsfaktor eller solblock ska övervägas. Behandlingen bör avbrytas vid de första tecknen på fotosensitivitet.

Precis som vid behandling med antimikrobiella läkemedel i allmänhet finns det risk för att pseudomembranös kolit utvecklas vid behandling med doxycyklin. Om diarré uppkommer vid behandling av Oracea ska möjligheten till pseudomembranös kolit beaktas och lämplig behandling sättas in. Detta kan innefatta avbrott av doxycyklinbehandlingen och insättning av specifik antibiotikabehandling. Medel som hämmar peristaltiken bör inte användas i detta läge.

Oracea ska inte användas på patienter med synliga tecken på okulära manifestationer av rosacea (t.ex. okulär rosacea och/eller blefarit/inflammation i Meiboms körtlar) eftersom det bara finns begränsad information om effekt och säkerhet för denna population. Om dessa manifestationer uppträder under loppet av behandlingen ska Oracea avbrytas och patienten bör remitteras till en ögonläkare.

På människor kan användning av tetracykliner under tandutvecklingen ge permanent missfärgning av tänderna (gul-grå-brun). Denna reaktion är vanligare vid långtidsanvändning av preparatet men har observerats efter upprepade korttidskurer. Emaljhypoplasi har också rapporterats. Som för andra tetracykliner bildar doxycyklin ett stabilt kalciumkomplex i all benbildande vävnad. En minskning i tillväxten av fibula har observerats hos prematura spädbarn som fått tetracyklin oralt i doser på 25 mg/kg var 6 timma. Denna reaktion har visat sig vara reversibel när preparatet satts ut.

Vid händelse av svår akut överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) måste behandlingen med Oracea avbrytas omedelbart och vanliga akutåtgärder vidtas (t.ex. administrering av antihistaminer, kortikosteroider, sympatomimetika och vid behov konstgjord andning).

Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans, glukos-galaktosintolerans eller sukras-isomaltasinsufficiens ska inte behandlas med detta preparat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rekommendationerna nedan om potentiella interaktioner mellan doxycyklin och andra läkemedel baseras på erfarenhet av de större doser som i allmänhet används vid antimikrobiella formuleringar av doxycyklin snarare än med Oracea. Men för närvarande finns det inte tillräckligt med data för att garantera att dessa interaktioner som beskrivs för högre doser av doxycyklin inte inträffar med Oracea.

Interaktioner som påverkar doxycyklin:

Absorptionen av doxycyklin från mag-tarmkanalen kan hämmas av bi- eller trivalenta joner som aluminium, zink, kalcium (påträffas t.ex. i mjölk, mejeriprodukter och kalciumhaltiga fruktjuicer), av magnesium (påträffas t.ex. i antacida) eller av järnpreparat, aktivt kol, kolestyramin, vismutkelater och sukralfat. Därför ska sådana preparat eller livsmedel tas efter en period på 2 till 3 timmar efter intag av doxycyklin.

Läkemedel som ökar pH-värdet i ventrikeln reducerar absorptionen av doxycyklin och ska tas minst 2 timmar efter doxycyklinintag.

Kinapril kan reducera absorptionen av doxycyklin på grund av högt magnesiuminnehåll i kinapriltabletter.

Rifampicin, barbiturater, karbamazepin, defenylhydantoin, primidon, fenytoin och kroniskt alkoholmissbruk kan accelerera nedbrytningen av doxycyklin på grund av enzyminduktion i levern vilket minskar halveringstiden. Subterapeutiska doxycyklinkoncentrationer kan bli resultatet.

Samtidig användning av cyklosporin har rapporterats minska halveringstiden för doxycyklin.

Interaktioner som påverkar andra läkemedel:

Samtidig användning rekommenderas inte:

När doxycyklin administreras kort före, under eller efter kurer med isotretinoin finns det en risk att en förstärkning uppstår mellan läkemedlen vilket leder till reversibel tryckökning i hjärnskålen (pseudotumor cerebri). Samtidig administrering ska därför undvikas.

Bakteriostatiska läkemedel som innehåller doxycyklin kan interferera med den bakteriocida verkan för penicillin och betalaktamantibiotika. Det är tillrådligt att doxycyklin och betalaktamantibiotika därför inte används samtidigt.

Andra interaktioner:

Tetracykliner och metoxyfluran som använts i kombination har rapporterats resultera i fatal renal toxicitet.

Doxycyklin har visats förstärka den hypoglykemiska effekten av orala antidiabetespreparat med sulfonylurea. Om dessa läkemedel administreras samtidigt ska blodglukosnivåerna övervakas och vid behov ska doserna av sulfonylurea minskas.

Doxycyklin har visat sig hämma aktiviteten av protrombin i plasma och förstärker därigenom effekten för antikoagulantia av typen dikumarol. Vid administrering i kombination med dessa medel måste koaguleringsparametrarna, även INR övervakas och vid behov ska doserna av antikoagulantia minskas. Möjligheten till en ökad risk för blödning ska beaktas.

Tetracykliner som används samtidigt med orala preventivmedel har i några få fall resulterat i antingen genombrottsblödning eller graviditet.

4.6 Graviditet och amning

Studier på djur har inte påvisat någon teratogen verkan. På människa har användning av tetracykliner under ett begränsat antal graviditeter i nuläget inte visat någon specifik missbildning.

Administrering av tetracykliner under den andra och tredje trimestern resulterar i permanent missfärgning av mjölkttänderna på barnet. Som en konsekvens av detta kontraindiceras doxycyklin under den andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Låga nivåer av tetracykliner avskiljas till modersmjölken. Doxycyklin får endast användas av ammande mödrar under en kort tid. Långtidsanvändning av doxycyklin kan resultera i betydande absorption av det ammande spädbarnet och rekommenderas därför inte på grund av den teoretiska risken för missfärgning av tänderna och minskad bentillväxt hos det ammande barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doxycyklin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

4.8 Biverkningar

I de huvudsakliga placebokontrollerade studierna med Oracea vid rosacea behandlades 269 patienter med Oracea 40 mg dagligen och 268 patienter behandlades med placebo i 16 veckor. Gastrointestinala biverkningar inträffade totalt hos en större andel av patienterna som fick Oracea (13,4 %) än hos dem som fick placebo (8,6 %). De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlas med Oracea, dvs. de som inträffade hos ≥ 3 % av patienterna som fick Oracea och hos minst 1 % fler än hos dem som fick placebo, var nasofaryngit, diarré och hypertension.

I tabellen nedan finns en lista över biverkningar för Oracea rapporterade i de kliniska studierna.

Biverkningar som rapporterats för tetracyklinantibiotika som klass finns i listan efter tabellen.

Frekvenskategorierna som används är:

Vanliga:	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Ovanliga:	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: < 1/10 000

Biverkningar^a för Oracea i placebokontrollerade huvudstudier av rosacea:

Organklass enligt MedDRA-systemet	Vanliga: Frekvens $\geq 1/100$, < 1/10
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit Sinuit Svampinfektion
Psykiatriska störningar	Oro
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk
Blodkärl	Hypertension
Magtarmkanalen	Diarré Övre buksmärta Muntorrhet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta
Undersökningar	Förhöjt ASAT Förhöjt blodtryck Förhöjt blod-LDH Förhöjt blodglukos

^a Definieras som biverkning för vilka frekvensen för Oracea var högre än för placebo (minst 1 %)

Följande biverkningar har observerats hos patienter som får tetracykliner:

Infektioner och infestationer:

Mycket sällsynta: Anogenital candidainfektion

Blodet och lymfsystemet:

Sällsynta: Trombocytopeni, neutropeni, eosinofili

Mycket sällsynta: Hemolytisk anemi

Immunsystemet:

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner, även anafylaxi

Det har också förekommit rapporter om: Anafylaktisk purpura

Endokrina systemet:

Mycket sällsynta: Brunsvart mikroskopisk missfärgning av tyroid vävnad har rapporterats vid långtidsanvändning av tetracykliner. Tyreoideafunktionen är normal.

Centrala och perifera nervsystemet:

Sällsynta: Benign intrakranial hypertension

Mycket sällsynta: Utbuktande fontanell hos spädbarn

Behandlingen ska avbrytas om tecken på förhöjt intrakraniellt tryck utvecklas. Dessa tillstånd försvann snabbt när läkemedlet sattes ut.

Hjärtat:

Sällsynta: Perikardit

Magtarmkanalen:

Sällsynta: Illamående, kräkning, diarré, anorexi

Mycket sällsynta: Glossit, dysfagi, enterokolit. Esofagit och esofagus ulcus har rapporterats oftast hos patienter som administrerats hyclatsalt i kapselform. De flesta av dessa patienter tog medicinen omedelbart före sänggående.

Lever och gallvägar:

Sällsynta: Hepatotoxicitet

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: Makulopapulära och erytematösa utslag, fotosensitivitet i huden, urticaria

Mycket sällsynta: Exfoliativ dermatit, angioneurotiskt ödem

Muskuloskeletala systemet och bindvävs:

Mycket sällsynta: Exacerbation av systemisk lupus erytematosus

Njurar och urinvägar:

Sällsynta: Förhöjt urea i blodet.

Biverkningar som är typiska för tetracyklinklassen av läkemedel inträffar mindre sannolikt under medicinering med Oracea, på grund av den sänkta doseringen och de relativt låga plasmanivåerna. Men läkaren ska alltid vara medveten om möjligheten till biverkningar och övervaka patienterna därefter.

4.9 Överdoser

Symptom:

I nuläget har ingen betydande akut toxicitet beskrivits vid oralt endosintag av flera terapeutiska doser av doxycyklin. Vid överdos finns det dock risk för parenkymatös hepatisk och renal skada och för pankreatit.

Behandling:

Vid betydande överdosering ska doxycyklinbehandlingen stoppas omedelbart och symptomatiska åtgärder vidtas efter behov.

Intestinal absorption av ej absorberat doxycyklin kan minimeras genom administrering av magnesium eller antacida som innehåller kalciumsalt för att producera ej absorberbara kelatkomplex med doxycyklin. Magsköljning ska övervägas.

Dialys förändrar inte halveringstiden för doxycyklin i serum och skulle därför inte vara till gagn vid behandling av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, Tetracykliner. ATC-kod: J01AA02.

Verkningsätt: Patofysiologin för de inflammatoriska lesionerna av rosacea är delvis en manifestation av neutrofilmedierad process. Doxycyklin har visat sig hämma den neutrofila verkan och flera pro-inflammatoriska reaktioner, även dem som är förknippade med fosfolipas A₂, endogent kväveoxid och interleukin-6. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

Plasmakoncentrationen av doxycyklin efter administrationen av Oracea ligger långt under den nivå som krävs för att hämma de mikroorganismer som vanligen är förknippade med bakteriella sjukdomar.

Mikrobiologiska in vivo-studier där en liknande exponering för den aktiva substansen använts under 6 till 18 månader kunde inte påvisa någon effekt på den dominerande bakteriefloran i munhåla, hud, tarm och vagina. Men det kan inte uteslutas att långtidsanvändning av Oracea kan leda till överväxt av resistent tarmbakterier som enterobakterier och enterokocker samt anrikning av resistensgener.

Oracea har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade 16-veckors studier med 537 patienter med rosacea (10 till 40 papler och pustler och två eller färre noduli). I båda studierna var den genomsnittliga minskningen av det totala antalet inflammatoriska lesioner signifikant större i Oracea-gruppen än i placebogruppen:

Den genomsnittliga förändringen från utgångsläget till vecka 15 i det totala antalet inflammatoriska lesioner:

	Studie 1		Studie 2	
	Oracea 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	Oracea 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Genomsnittlig (SD) förändring från utgångsläget	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Genomsnittlig skillnad mellan grupperna (95 % konfidensintervall)	-5,9 (-8,9 -2,9)		-5,2 (-7,7 -2,7)	
p-värde ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p-värde för behandlingsskillnad i ändringen från utgångsläget (ANOVA)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Doxycyklin absorberas nästan helt efter oral administrering. Efter oral administrering av Oracea var de genomsnittliga toppkoncentrationerna i plasma 510 ng/ml efter en singeldos och 600 ng/ml vid upprepad dosering (dag 7). Toppnivåerna i plasma uppnåddes i allmänhet 2 till 3 timmar efter administreringen. Samtidig administrering med en fett- och proteinrik måltid samt mejeriprodukter reducerade biotillgängligheten (AUC) för doxycyklin från Oracea med cirka 20 % och reducerade toppnivån i plasma med 43 %.

Distribution, metabolism och eliminering:

Doxycyklin är till mer än 90 % bundet till plasmaproteiner och har en skenbar distributionsvolym på 50 l. Huvudsakliga metaboliska vägar för doxycyklin har inte identifierats men enzyminducerare minskar halveringstiden för doxycyklin.

Doxycyklin utsöndras i urin och avföring som en oförändrad aktiv substans. Mellan 40 % och 60 % av en administrerad dos kan finnas kvar i urinen efter 92 timmar och cirka 30 % i avföringen. Den slutgiltiga halveringstiden för eliminering av doxycyklin efter administrering av Oracea var cirka 21 timmar efter en singeldos och cirka 23 timmar vid upprepad dosering.

Farmakokinetik i specialpopulationer:

Halveringstiden för doxycyklin förändras inte signifikant hos patienter med kraftigt försämrad njurfunktion. Doxycyklin elimineras inte i någon större omfattning under hemodialys.

Det finns ingen information om farmakokinetiken för doxycyklin hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som noterats vid studier av upprepade doser på djur är bl.a. hyperpigmentering av tyreoida och tubulär degenerering av njurar. Dessa biverkningar observerades vid nivåer på 1,5 till 2 gånger dem som fanns hos människor som fått Oracea i den rekommenderade dosen. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Doxycyklin uppvisade inte någon mutagen aktivitet och inga övertygande tecken på klastogen aktivitet. I en carcinogenitetsstudie på råttor noterades en ökning av benigna tumörer i bröstkörtel (fibroadenom), uterus (polyp) och tyreoida (C-cellsadenom) på honor.

På råttor orsakade doser på 50 mg/kg/dag av doxycyklin en minskning i den rätlinjiga hastigheten för sperma men påverkade inte manlig eller kvinnlig fertilitet eller spermamorfologin. Vid denna dos var den systemiska exponeringen som råttorna fick sannolikt ungefär 4 gånger så stor som den hos människor som får den rekommenderade dosen av Oracea. Vid doser som är större än 50 mg/kg/dag påverkades fertilitet och reproduktionsförmågan negativt hos råttor. I en studie av peri-/postnatal toxicitet på råttor påträffades inga betydande effekter vid terapeutiskt relevanta doser. Doxycyklin är känt för att gå över i placenta och uppgifter i litteraturen tyder på att tetracykliner kan ha toxisk verkan på ett växande foster.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns hölje

Gelatin
Svart järnoxid
Röd järnoxid
Gul järnoxid
Titandioxid

Bläcktryck

Shellack
Propylenglykol
Svart järnoxid
Karminblått aluminiumlack
Alluraröd AC aluminiumlack
Glänsande blått FCF aluminiumlack
D & C Gul nr 10 aluminiumlack
Opacode svart S-1-8115
Opacode svart S-1-8114

Kapselns innehåll

Hypromellos
Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1)
Trietylcitrat
Talk
Opadry beige YS-1-17274-A (hypromellos 3cP/6cP, titandioxid, makrogol 400, gul järnoxid, röd järnoxid, polysorbat 80)
Sockerkulor (majsstärkelse, sackaros)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC/Aclarblister

Förpackningsstorlek: 56 kapslar i 4 strips med 14 vardera

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga speciella krav

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se Bilaga I - Fylls i nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Ska fyllas i nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Ska fyllas i nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Ska fyllas i nationellt]

B. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Oracea 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
doxycyklin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 40 mg doxycyklin (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 hårda kapslar med modifierad frisättning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Sväljes hela. Får ej krossas eller tuggas. Sväljes med vatten.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se Bilaga I - Fylls i nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Ska fyllas i nationellt]

13. BATCHNUMMER

Batchnr:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Ska fyllas i nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Ska fyllas i nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Ska fyllas i nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ALUMINIUM/PVC/ACLARBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oracea 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
doxycyklin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se Bilaga I - Fylls i nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batchnr:

5. ÖVRIGT

Förvaras i originalförpackningen som skydd mot ljus.

C. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Oracea 40 mg hårda kapslar med modifierad frisättning
Doxycyklin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Oracea är och vad det används för
2. Innan du använder Oracea
3. Hur du använder Oracea
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Oracea ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ORACEA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Oracea är ett läkemedel för användning hos vuxna för att reducera finnar och röda kvisslor i ansiktet som orsakats av ett tillstånd som kallas rosacea.

2. INNAN DU ANVÄNDER ORACEA

Använd inte Oracea

- om du är allergisk (överkänslig) mot något läkemedel i tetracyklinfamiljen, t.ex. doxycyklin eller minocyklin eller mot någon av de andra ingredienserna i Oracea (se avsnitt 6).
- om du är gravid ska Oracea inte användas från 4:e månaden, eftersom det kan skada det ofödda barnet. Om du misstänker eller får reda på att du är gravid när du tar Oracea ska du kontakta din läkare omedelbart.
- om du har en åkomma som orsakar brist på syra i magsäcken (aklorhydri) eller om du har genomgått en operation i den övre delen av tarmen (kallas duodenum).

Oracea får inte tas av spädbarn eller barn under 12 år, eftersom det kan leda till permanent missfärgning av tänderna eller problem med tandutvecklingen.

Var särskilt försiktig med Oracea

Informera din läkare

- om du har en leversjukdom
- om du tidigare haft candidainfektion eller för närvarande har en oral eller vaginal jäst- eller svampinfektion
- om du har en muskelsjukdom som kallas myastenia gravis
- om du har kolit (inflammation i tjocktarmen)
- om du har irritation eller sår i matstrupen
- om du har den typ av rosacea som påverkar ögonen
- om du utsätter huden för starkt solljus eller artificiellt solljus, eftersom svår solbränna kan uppträda hos en del personer som tar doxycyklin. Du bör överväga användning av

solkräm med solskyddsfaktor eller solblock för att reducera risken för solbränna och du bör sluta använda Oracea om huden blir solbränd.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Oracea och vissa andra läkemedel fungerar eventuellt inte så bra när de tas tillsammans. Tala om för läkare eller apotekspersonal vilka läkemedel du tar, eller planerar att ta, samtidigt som du tar Oracea.

- Oracea ska inte användas samtidigt som läkemedlet isotretinoin på grund av risken för ökat tryck i hjärnan. Isotretinoin förskrivs till patienter med svår acne.
- Ta inte antacida (mot sur mage), multivitaminer eller andra produkter som innehåller kalcium (t.ex. mjölk och mejeriprodukter samt fruktjuicer som innehåller kalcium), aluminium, magnesium (även kvinapriltabletter, som tas för högt blodtryck), järn eller vismut eller kolestyramin, aktivt kol eller sukralfat förrän 2 till 3 timmar efter intag av Oracea. Dessa läkemedel kan reducera verkan för Oracea om de tas samtidigt.
- Andra behandlingar för magsår eller halsbränna kan också minska verkan av Oracea och ska inte tas förrän minst 2 timmar efter Oracea.
- Om du tar blodförtunnande medel kan din läkare behöva göra ändringar av doseringen av det blodförtunnande medlet.
- Om du tar vissa behandlingar för diabetes kan din läkare behöva kontrollera om dosen för diabetesläkemedlet måste ändras.
- Det finns en möjlighet att Oracea reducerar verkan för orala preventivmedel, vilket kan leda till graviditet.
- Oracea kan göra vissa antibiotika, även penicilliner, mindre effektiva.
- Intag av barbiturater (sömntabletter eller korttidsverkande värktabletter), rifampicin (tuberkulos), karbamazepin (epilepsi), difenylhydantoin och fenytoin (epilepsianfall), primidon (antiepileptikum) eller cyklosporin (organtransplantation) kan minska den tid som Oracea är aktivt i kroppen.
- Användning av Oracea med narkosmedlet metoxyfluoran kan ge allvarlig skada på njurarna.

Intag av Oracea med mat och dryck

Ta alltid Oracea med en tillräcklig mängd vatten för att skölja ner kapseln, eftersom detta reducerar risken för irritation eller sår i svalget eller matstrupen.

Undvik mjölk eller mejeriprodukter samtidigt som Oracea eftersom dessa produkter innehåller kalcium vilket kan reducera verkan för Oracea. Låt 2 till 3 timmar passera efter din dagliga dos av Oracea innan du äter eller dricker mejeriprodukter.

Graviditet och amning

Oracea får inte användas *under graviditet eftersom det kan ge permanent missfärgning av tänderna på det ofödda barnet.*

Oracea får inte användas under längre perioder av ammande mödrar eftersom det kan ge missfärgning av tänderna och reducerad benväxt hos det ammande barnet.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Oracea har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Viktig information om några innehållsämnen i Oracea

Oracea innehåller socker (sackaros). Om din läkare har sagt att du är överkänslig mot vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR ORACEA

Ta alltid Oracea enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du bör ta en kapsel Oracea varje dag på morgonen. Svälj kapseln hel och tugga den inte.

Du bör ta Oracea med ett fullt glas vatten när du sitter ned eller står upp för att undvika irritation i halsen.

Om du har tagit för stor mängd Oracea

Om du har tagit en överdos av Oracea finns det risk för skada på lever, njurar eller bukspottskörteln.

Om du tar mer Oracea -kapslar än du bör ska du omedelbart rådfråga läkare.

Om du har glömt att ta Oracea

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd kapsel.

Om du slutar att ta Oracea

Fortsätt ta Oracea tills läkaren säger till dig att sluta.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Oracea orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga biverkningar

Följande biverkningar kan ofta inträffa (påverkar 1 till 10 användare av 100) vid behandling med Oracea:

- Inflammation i näsa och svalg
- Inflammation i bihålorna
- Svampinfektion
- Oro
- Huvudvärk
- Högt eller förhöjt blodtryck
- Diarré
- Smärta i övre delen av buken
- Munntorrhet
- Ryggsmärta
- Smärta
- Förändringar vid vissa blodprover (mängden glukos i blodet eller test av leverfunktionen).

Sällsynta biverkningar

Följande biverkningar kan ibland inträffa (påverkar 1 till 10 användare av 10 000) vid behandling med den läkemedelsklass som Oracea tillhör (tetracykliner):

- Allergi (överkänslighet) i hela kroppen *
- Förändringar i antalet eller typen av vissa blodkroppar
- Ökat tryck i hjärnan
- Inflammation i membran som omger hjärtat
- Illamående, kräkning, diarré, anorexi

- Leverskada
- Hudirritation eller nässelutslag
- Onormal reaktion i huden mot solljus
- Förhöjd mängd urea i blodet

Mycket sällsynta biverkningar

Följande biverkningar kan i sällsynta fall inträffa (påverkar mindre än 1 användare av 10 000) vid behandling med den läkemedelsklass som Oracea tillhör (tetracykliner):

- Allergisk reaktion som ger svullnad i ögon, läppar eller tunga*
- Jästinfektion runt ändtarmen eller könsorganen
- Skada på de röda blodkropparna (hemolytisk anemi)
- Inflammation i tungan
- Svårigheter att svälja
- Inflammation i tarmen
- Inflammation eller sårbildning i matstrupen
- Inflammation i huden så att den fjällar
- Försämring av immunsystemsjukdomen systemisk lupus erytematosus (SLE)

* Uppsök omedelbart läkare eller akutmottagning om du får biverkningar som svullnad i ansiktet, läppar, tunga och hals, svårigheter att andas, nässelutslag, irritation i huden eller ögonen eller hjärtklappning och svinningskänslor. Dessa biverkningar kan vara symptom på svår allergisk reaktion (överkänslighet).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR ORACEA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterförpackningen och blisterförpackningen efter batchnumret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är doxycyklin. Varje kapsel innehåller 40 mg doxycyklin (som monohydrat).

Övriga innehållsämnen är:

hypromellos, metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1), trietylцитrat, talk, opadry beige YS-1-17274-A (hypromellos 3cP/6cP, titandioxid, makrogol 400, gul järnoxid, röd järnoxid, polysorbit 80), sockerkulor (majsstärkelse, sackaros).

Kapslar: gelatin, svart järnoxid, röd järnoxid, gul järnoxid, titandioxid.

Bläcktryck: shellak, propylenglykol, svart järnoxid, karminblått aluminiumlack, allurarött AC-aluminiumlack, glänsande blått FCF aluminiumlack, D & C gult nr 10 aluminiumlack, Opacode svart S-1-8115, Opacode svart S-1-8114.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ORACEA är en hård kapsel med modifierad frisättning

Kapslarna är beige och är märkta "CGPI 40".

Varje förpackning innehåller 56 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se Bilaga I - Fylls i nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

Den tillverkare som är ansvarig för batchutgivningen är:

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

Detta läkemedel är godkänt i medlemsstaterna i EES under följande namn:

SE - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

SE - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

DE - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

IE - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

AT - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

FI - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

LU - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

NL - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

IT - ORACEA 40 mg hårda kapslar för modifierad frisättning

Denna bipacksedel godkändes senast

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Behöriga nationella myndigheter ska, under samordning av referensmedlemsstaten, se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännande för försäljning:

Sökanden ska genomföra en mikrobiologisk studie efter utsläppandet på marknaden för att ytterligare klarlägga riskerna för att framkalla resistens i mikrofloran i tarmsystem och övre luftvägar i samband med långvarig användning av Oracea samt åta sig att inkomma med ett studieprotokoll inom tre månader från godkännandet. Studien ska ha en omfattning, utformning och endpoints som stämmer överens med liknande undersökningar som har publicerats i den medicinska litteraturen. Sökanden ska dessutom gå med på att slutföra denna studie och inkomma med en rapport inom en skälig tidsperiod (t.ex. 2 år) från datum för godkännande.