

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oracea 40 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 40 mg doksisykliiniä (monohydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 102–150 mg sakkaroosia ja 26,6 - 29,4 mikrog alluranpunaista AC alumiinilakkaa (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova

Beigenvärisen kapseli, koko nro 2, merkintä ”GLD 40”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oracea on tarkoitettu käytettäväksi kasvojen papulopusturaalisten ruusufinnileesioiden vähentämiseen aikuispotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat:

Oraalinen käyttö.

Vuorokausiannos on 40 mg (1 kapseli).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Kapseli otetaan aamulla, tyhjään mahaan, mieluiten tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen.

Kapseli otetaan riittävän vesimäärän kera ruokatorven ärsytyksen ja haavaumien riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille tetrasykliineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imeväiset ja alle 12-vuotiaat lapset.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
Samanaikainen hoito oraalilla retinoideilla (ks. kohta 4.5).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oracea sisältää doksisykliiniä muodossa, jolla plasman anti-inflammatoriset lääkeainepitoisuudet jäävät antimikrobista kynnysarvoa pienemmiksi. Oracea ei saa käyttää doksisykliinille herkkien (tai herkiksi arvelujen) mikro-organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon.

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

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

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

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

Korkean pH:n on ilmoitettu pienentävän doksisykliinin hyötyosuutta (ks. myös kohta 4.5).

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

Kaikkia doksisykliiniä (Oracea mukaan lukien) saavia potilaita tulee neuvoa välttämään liiallista auringossa oleskelua ja keinotekoista ultraviolettiloa doksisykliinihoidon aikana sekä keskeyttämään hoito, mikäli

fototoksisuutta (esim. ihoreaktioita) ilmenee. Aurinkovoiteen käyttöä tai auringolta suojautumista on syytä harkita. Jos valoherkkyyttä ilmenee, on hoito lopetettava välittömästi.

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

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

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

Vaikean äkillisen yliherkkyysoireyksen (esim. anafylaksi) kehittyessä on Oracea-hoito välittömästi lopetettava ja ryhdyttävä tavanomaisiin hätätoimenpiteisiin (esim. antihistamiinien, kortikosteroidien ja sympatomimeettien anto ja tarvittaessa tekohengitys).

Joillekin potilaille, joilla on spirokeettainfektioita, voi kehittyä Jarisch-Herxheimerin reaktio pian sen jälkeen, kun doksisykliinihoito on aloitettu. Potilaille on kerrottava, että se on yleensä itsestään rajoittuva seuraus spirokeettainfektioiden antibiootihoidosta.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä lääkevalmistettä.

Kapselin painomuste sisältää alluranpunaista AC alumiinilakkaa (E129) joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Doksisykliinin tehoon vaikuttavat yhteisvaikutukset:

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

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

Kinapriili saattaa heikentää doksisykliinin imeytymistä johtuen kinapriilitablettien korkeasta magnesiumipitoisuudesta.

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

Doksisykliinin ja siklosporiinin samanaikaisen käytön on ilmoitettu lyhentävän doksisykliinin puoliintumisaikaa.

Muiden lääkevalmisteiden tehoon vaikuttavat yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

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

Bakteriostaattiset lääkkeet, doksisykliini mukaan lukien, saattavat häiritä penisilliinien ja beetalaktaami-antibioottien bakteereita tappavaa vaikutusta. Doksisykliiniä ja beetalaktaami-antibiootteja ei siis tulisi käyttää samanaikaisesti.

Muut yhteisvaikutukset:

Tetrasykliinien ja metoksisfluraanin yhteiskäytön on ilmoitettu aiheuttaneen kuolemaan johtanutta munuaistoksisuutta.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

Tetrasykliinit erittyvät pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon. Imettävät äidit saavat käyttää doksisykliiniä vain lyhyitä aikoja. Pidempiaikainen doksisykliinihoito voi altistaa lapsen merkittävälle lääkemäärälle, eikä sitä suositella, koska hampaiden värjäytymisen ja luuston kehityshäiriöiden riski on teoriassa olemassa.

Hedelmällisyys

Doksisykliinin oraalinen antaminen uros- ja naaraspuolisille Sprague-Dawley -rotille vaikutti haitallisesti fertiilitettiin ja lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

Oracean vaikutusta ihmisen fertiilitettiin ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Doksisykliinillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

Tetrasykliiniantibioottien lääkeryhmällä ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukon jälkeen.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan käyttäen seuraavaa luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja raportoitu Oracealla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 - Ruusufinnipotilailla tehdyissä lumekontrolloiduissa avaintutkimuksissa Oracealla todetut haittavaikutukset^a:

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

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

Hyvänlaatuista kallonsisäistä painetta ja päänsärkyä (yleisyys tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) on raportoitu Oracean markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu tetrasykliinejä saavilla potilailla:

Infektiot:

Hyvin harvinainen: Anogeenitaalinen kandidoosi

Veri ja imukudos:

Harvinainen: Trombosytopenia, neutropenia, eosinofilia

Hyvin harvinainen: Hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: Yliherkkyysoireet, mm. anafylaksi

Myös anafylaktoidista purppuraa on ilmoitettu.

Umpieritys:

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

Hermosto:

Harvinainen: Hyvänlaatuinen aivopaineen nousu

Hyvin harvinainen: Aukileen pullistuminen vauvoilla

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

Sydän:

Harvinainen: Perikardiitti

Ruoansulatuselimistö:

Harvinainen: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus

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

Maksa ja sappi:

Harvinainen: Maksatoksisuus

Iho ja ihonalainen kudos:

Harvinainen: Makulopapulaarinen ja punoittava ihottuma, ihon valoherkkyys, nokkosihottuma

Hyvin harvinainen: Hilseilevä ihottuma, angioneuroottinen edeema

Yleisyys tuntematon: Foto-onykolyysi

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Hyvin harvinainen: Systemisen lupus erythematosuksen paheneminen

Munuaiset ja virtsatiet:

Harvinainen: Veren ureapitoisuuden nousu.

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu doksisykliiniä saavilla potilailla:

Immuunijärjestelmä:

Yleisyys tuntematon: Jarisch-Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Taulukko 2 - Tulehdusmuutosten kokonaismäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 16:

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Doksisykliinistä yli 90 % sitoutuu plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 50 l.

Biotransformaatio

Doksisykliinin pääasiallisia metaboliareittejä ei ole tunnistettu, mutta entsyymi-indusorit pienentävät sen puoliintumisaikaa.

Eliminaatio

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

Muut erityisryhmät

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

Doksisykliinin farmakokinetikasta maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa todettuja haittavaikutuksia ovat olleet mm. kilpirauhasen hyperpigmentaatio ja munuaisten tubulaarinen degeneraatio. Näitä vaikutuksia havaittiin altistuksilla, jotka olivat 1,5–2 kertaa suurempia kuin ihmisten Oracea-suositusannoksilla saavutettavat altistukset. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin kuori

Liivate

Musta rautaoksidi

Punainen rautaoksidi

Keltainen rautaoksidi

Titaanidioksidi

Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli

Musta rautaoksidi

Indigokarmiini alumiinilakka

Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)

Briljanttisinen FCF alumiinilakka

Kinoliinike lta inen alumiinilakka

Kapselin sisältö

Hypromelloosi

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)

Trietyylisitraatti

Talkki

Hypromelloosi, titaanidioksidi, makrogoli 400, keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi, polysorbaatti 80
Sokeripallot (maissitärkkelys, sakkaroosi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/PVC/Aclar-läpipainopakkaus

Pakkauskoko: 56 kapselia neljässä 14 kapselin läpipainoliuskassa
28 kapselia kahdessa 14 kapselin läpipainoliuskassa
Läpipainoliuskassa 14 kapselia yhdessä 14 kapselin läpipainoliuskassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2008/1.2.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Oracea 40 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 40 mg doxycyklin (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt: 102–150 mg sackaros och 26,6 - 29,4 µg av Alluraröd AC aluminiumlack (E129).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel med modifierad frisättning.

Beige kapsel, storlek nr 2, med märkningen ”GLD 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

Dosering

Vuxna, även äldre:

Oral användning

Daglig dos är 40 mg (1 kapsel).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen doseringsjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med 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).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Kapseln bör tas på morgonen, på tom mage, helst minst en timme före eller två timmar efter måltid. Kapseln ska tas 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.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra tetracykliner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Spädbarn och barn upp till 12 års ålder.

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

Samtidig behandling med orala retinoider (se avsnitt 4.5).

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 anti-inflammatoriska 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 resistent 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 antianabola 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.

Biotillgängligheten av doxycyklin har rapporterats vara reducerad vid höga pH-värden (se avsnitt 4.5).

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

Alla patienter som får doxycyklin, även Oracea, ska rådas att undvika för mycket solljus eller artificiellt ultraviolett ljus medan de äter doxycyklin och att avbryta behandlingen om fototoxicitet (t.ex. hudutslag)

inträffar. Användning av solskyddsmedel 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 bör 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 korttidskuror. 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:e timme. 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).

Vissa patienter med spiroketinfektioner kan få en Jarisch-Herxheimer-reaktion kort tid efter att doxycyklinbehandling inletts. Patienter ska informeras om att detta är en oftast självbegränsande följd av antibiotikabehandling vid spiroketinfektioner.

Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans, glukos-galaktosintolerans eller sukras-isomaltasinsufficiens ska inte behandlas med detta preparat. Kapselns bläcktryck innehåller Alluraröd AC aluminiumlack (E129) som kan orsaka allergiska reaktioner.

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 (intrakraniell hypertension). 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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).

Amning

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

Fertilitet

Oral intag av doxycyklin hos Sprague-råttor hade en kraftig inverkan på manlig och kvinnlig fertilitet och reproduktionsförmåga (se avsnitt 5.3). Oraceas inverkan på fertilitet hos människa är okänd.

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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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.

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan finns en lista över biverkningar för Oracea rapporterade i de kliniska studierna, d.v.s. biverkningar för vilka frekvensen för Oracea var högre än för placebo (minst 1 %).

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

Biverkningarna är ordnade efter frekvens inom varje organsystem, enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) och rapporterades för Oracea i de kliniska studierna (se tabell 1).

Tabell 1 - Biverkningar för Oracea i placebokontrollerade huvudstudier av rosacea^a:

Organklass enligt MedDRA-systemet	Vanliga: Frekvens $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit Sinuit Svampinfektion
Psykiska 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 %)

Benign intrakraniell hypertension och huvudvärk (okänd frekvens; kan ej uppskattas av tillgänglig data) har rapporterats vid säkerhetsbevakningen av Oracea efter marknadsföring.

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
Ingen känd frekvens: Foto-onykolys

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 medicinerings 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.

Följande biverkningar har observerats hos patienter som får doxycyklin:

Immunsystemet:

Ingen känd frekvens: Jarisch-Herxheimer-reaktion (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

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

Den vanliga dosen av Oracea är mindre än hälften av den vanliga dosen av doxycyklin som används för antimikrobiell behandling. Därför ska läkare komma ihåg att i många fall av överdosering ger det blodkoncentrationer av doxycyklin inom det terapeutiska intervallet för antimikrobiell behandling, där det finns stora mängder data som stöder säkerheten för läkemedlet. I dessa fall rekommenderas observation. 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.

Verkningsmekanism

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.

Farmakodynamiska effekter

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.

Klinisk effekt och säkerhet

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:

Tabell 2 - Den genomsnittliga förändringen från utgångsläget till vecka 16 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

Doxycyklin är till mer än 90 % bundet till plasmaproteiner och har en skenbar distributionsvolym på 50 l.

Biotransformation

Huvudsakliga metaboliska vägar för doxycyklin har inte identifierats men enzyminducerare minskar halveringstiden för doxycyklin.

Eliminering

Doxycyklin utsöndras i urin och avföring som en oförändrad aktiv substans. Mellan 40 % och 60 % av en administrerad dos finns 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.

Andra 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 tyreoidea och tubulär degeneration i njurarna. 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 carcinogenicitetsstudie 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 linjära 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

Indigokarmin aluminiumlack

Alluraröd AC aluminiumlack (E129)

Briļjantblå FCF aluminiumlack

Kinolingult aluminiumlack

Kapselns innehåll

Hypromellos

Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1)

Trietylцитrat

Talk

Hypromellos, titandioxid, makrogol 400, gul järnoxid, röd järnoxid, polysorbat 80

Sockerkulor (majsstärkelse, sackaros)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

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 kapslar i vardera strip
28 kapslar i 2 strips med 14 kapslar i vardera strip
14 kapslar i 1 strip

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariégatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22040

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19.12.2008/1.2.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.5.2020