

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oracea 40 mg harde kapsler med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 40 mg doksisyklin (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt: 102-150 mg sukrose og 26,6-29,4 mikrogram allurarød AC aluminiumlakk (E129).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard.

Beige kapsel, størrelse nr. 2, merket med "GLD 40".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oracea blir brukt for å redusere papulopustuløse lesjoner hos voksne pasienter med rosacea i ansiktet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, inkludert eldre personer:

Peroral administrering.

Den daglige dosen er 40 mg (1 kapsel). Den kan tas som monoterapi eller som et ledd i kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med noen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Oracea skal administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller til de som tar potensielt hepatotoksiske legemidler (se pkt. 4.4)

Pediatrisk populasjon

Oracea er kontraindisert til barn under 12 år (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Kapselen bør tas om morgenen, på tom mage, helst minst en time før eller to timer etter måltidet.

Kapselen bør tas sammen med tilstrekkelig mengde vann for å redusere risikoen for irritasjon og ulcerasjon i øsofagus (se pkt. 4.4)

Pasienten bør bli vurdert etter 6 uker. Dersom ingen effekt sees, bør det vurderes å stoppe behandlingen. I kliniske forsøk ble pasientene behandlet i 16 uker. Ved avslutning brukte lesjonene å komme tilbake etter 4 uker. Det er derfor anbefalt at pasientene bør bli vurdert 4 uker etter avsluttet behandling.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre tetrasykliner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Spedbarn og barn opp til 12 år.

Andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.6).

Samtidig behandling med perorale retinoider (se pkt. 4.5).

Pasienter som har eller mistenkes å ha aklorhydri, eller som har hatt operative inngrep som medfører bypass eller som ekskluderer duodenum, skal ikke ta doksisyklin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oracea inneholder doksisyklin i en sammensetning beregnet for å gi antiinflammatorisk plasmanivåer under den antimikrobielle konsentrasjonen. Oracea må ikke brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av organismer som er følsomme (eller mistenkes for å være følsomme) overfor doksisyklin.

Faste doseringsformer av tetrasykliner kan forårsake irritasjon og ulcerasjon i øsofagus. For å unngå irritasjon og ulcerasjon i øsofagus, bør tilstrekkelige mengde væske (vann) tas sammen med dette legemidlet (se pkt. 4.2). Oracea bør svelges mens en sitter oppreist eller i stående stilling.

Selv om det ikke ble observert noen oppvekst av opportunistiske mikroorganismer slik som gjærsopp i de kliniske studiene med Oracea, så kan behandling med tetrasykliner i høyere doser resultere i en oppvekst av ikke-følsomme mikroorganismer inkludert gjærsopp. Selv om det ikke er observert i kliniske studier med Oracea, så kan bruk av høyere doser med tetrasykliner medføre en øket hyppighet av vaginal candidiasis. Oracea bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en historie av predisposisjon for oppvekst av candidiasis. Dersom en mistenker en superinfeksjon må det tas nødvendige tiltak, inkludert vurdering om å avslutte behandling med Oracea.

Behandling med høyere doser med tetrasykliner er forbundet med fremvekst av resistente intestinale bakterier slik som enterokokker og enterobakterier. Selv om det ikke ble observert i kliniske studier med lav dose doksisyklin (40 mg/dag), så kan det ikke utelukkes utvikling av resistens i den normale mikroflora hos pasienter som behandles med Oracea.

Blodnivåer av doksisyklin hos pasienter som behandles med Oracea er lavere enn hos de som behandles med konvensjonelle antimikrobielle formuleringer av doksisyklin. Imidlertid, da det ikke er data som støtter sikkerheten ved nedsatt leverfunksjon ved denne lave dosen, så bør Oracea bli administrert med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller hos de som tar potensielt hepatotoksiske legemidler. Den antianabole virkning av tetrasykliner kan medføre en økning i BUN (blood urea nitrogen). Studier inntil nå indikerer at dette ikke skjer ved bruk av doksisyklin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er rapportert at biotilgjengeligheten til doksisyklin blir redusert ved høye pH-verdier (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med myastenia gravis da de kan ha en risiko for at tilstanden forverres.

Alle pasienter som tar doksisyklin, inkludert Oracea, skal anmodes om å unngå for mye sollys eller kunstig ultrafiolett lys mens de tar doksisyklin og om å avslutte behandlingen dersom fototoksitet (f.eks. hudblemmer etc) oppstår. Det må vurderes bruk av beskyttelse (solkrem med faktor). Behandling bør avsluttes ved de første tegn på fotosensitivitet.

Felles med bruk av antimikrobielle legemidler generelt, så er det en risiko for utvikling av pseudomembranøs kolitt ved behandling med doksisyklin. Ved tilfeller av utvikling av diaré under behandling med Oracea, så må muligheten for pseudomembranøs kolitt vurderes og en passende behandling må være tilgjengelig. Dette kan inkludere stopp med doksisyklin og bruk av spesifikk antibiotikabehandling. Agens som inhiberer peristaltikken bør ikke bli brukt i denne situasjonen.

Oracea bør ikke brukes hos pasienter med okulær manifest rosacea (slik som okulær rosacea og/eller blefaritt/meibomianitt) da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata for denne populasjonen. Dersom disse manifestasjonene oppstår under behandling, så bør behandling med Oracea bli avsluttet og pasienten bør henvises til en oftalmolog.

Hos mennesker kan bruk av tetrasykliner under utvikling av tenner medføre permanent misfarging av tennene (gul-grå-brun). Denne reaksjonen er mer vanlig ved lengre tids bruk av legemidlet, men er også observert etter gjentatte korttidsbehandlinger. Emaljehypoplasi er også blitt rapportert. Liksom for andre tetrasykliner, så danner doksisyklin et stabilt kalsiumkompleks i ethvert bendannende vev. En reduksjon i fibulavekst er blitt observert hos premature barn som har fått tetrasykliner peroralt i doser på 25 mg/kg hver 6 time. Denne reaksjonen ble påvist å være reversibel når bruk av legemidlet ble avsluttet.

I tilfeller av alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaksi), så må behandling med Oracea stoppes umiddelbart og vanlig førstehjelpsbehandling benyttes (f.eks. administrering av antihistaminer, kortikosteroider, sympatikomimetika og dersom nødvendig, kunstig åndedrett).

Enkelte pasienter med spiroketinfeksjon kan få en Jarisch-Herxheimer reaksjon kort tid etter oppstart av doksisyklinbehandlingen. Pasientene bør informeres om at dette vanligvis er en selvbegrensende konsekvens av antibiotikabehandling mot spiroketeinfeksjoner.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet. Kapselens skriveblekk inneholder Allurarød AC aluminiumlakk (E129) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Anbefalingene nedenfor om potensielle interaksjoner mellom doksisyklin og andre legemidler er basert på erfaring med generelt større doser som er brukt i antimikrobielle formuleringer med doksisyklin enn det som er i Oracea. Imidlertid, på nåværende tidspunkt så finnes det ikke tilstrekkelig med data til å forsikre om at interaksjonene som er beskrevet med høyere doser doksisyklin, ikke vil oppstå ved bruk av Oracea.

Interaksjoner som påvirker doksisyklin:

Absorpsjon av doksisyklin fra mage/tarmkanal kan bli inhibert av bi- og trivalente ioner slik som aluminium, zink, kalsium (som finnes i f.eks. melk, meieriprodukter og fruktjuice med kalsium), magnesium (finnes i f.eks. antacida) eller jernpreparater, aktivt kull, kolestyramin, vismut-chelater og sukralfat. Derfor bør slike legemidler og matvarer tas etter en periode på 2 til 3 timer etter inntak av doksisyklin.

Legemidler som øker pH i magen kan redusere absorpsjon av doksisyklin og bør inntas minst 2 timer etter inntak av doksisyklin.

Quinapril kan redusere absorpsjon av doksosyklin på grunn av høyt magnesiuminnhold i quinapriltabletter.

Rifampicin, barbiturater, karbamazepin, difenylhydantoin, primidon, fenytoin og kronisk alkoholmisbruk kan akselerere nedbrytningen av doksosyklin på grunn av enzyminduksjon i leveren og derved nedsette dets halveringstid. Dette kan resultere i subterapeutiske konsentrasjoner av doksosyklin.

Samtidig bruk av cyklosporin er blitt rapportert å nedsette halveringstiden for doksosyklin.

Interaksjon som påvirker andre legemidler:

Samtidig bruk er ikke anbefalt:

Når doksosyklin blir administrert kort før, under eller etter behandlinger med isotretinoin kan det være en mulighet for en potensering mellom legemidlene og forårsake en reversibel intrakraniell trykkøkning (intrakraniell hypertensjon). Samtidig administrering bør derfor unngås.

Bakteriostatiske legemidler inkludert doksosyklin kan interferere med den baktericide virkningen av penicillin og beta-laktamantibiotika. Det anbefales derfor at doksosyklin og beta-laktamantibiotika ikke brukes i kombinasjon.

Andre interaksjoner:

Tetrasykliner og metoksyfluran brukt i kombinasjon er rapportert å kunne resultere i fatal nyreforgiftning.

Doksosyklin er vist å potensere den hypoglykemiske effekten av perorale sulfonylurea antidiabetiske legemidler. Dersom administrert i kombinasjon med disse legemidlene bør blodglukosenivåene måles og dersom nødvendig, dosen av sulfonylurea reduseres.

Doksosyklin er vist å nedsette plasma protrombinaktiviteten og derved potensere effekten av antikoagulantia av typen dikumarol. Dersom administrert i kombinasjon med disse legemidlene, så bør koagulasjonsparametere inkludert INR bli målt og dersom nødvendig, dosen av antikoagulantlegemiddel reduseres. Muligheten for en øket risiko for tilfeller av blødning bør iaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har ikke demonstrert noen teratogen effekt. Hos mennesker har bruk av tetrasykliner i et begrenset antall graviditeter ikke påvist noen spesifikke misdannelser inntil nå.

Administrering av tetrasykliner i andre og tredje trimester medførte permanent misfarging av melketenner hos avkom. Som en følge av dette så er doksosyklin kontraindisert i andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3).

Amming

Lave nivåer av tetrasykliner blir utskilt i morsmelken under amming. Doksosyklin kan brukes av ammende mødre i en kort periode. Lang tids bruk av doksosyklin kan resultere i en betydelig absorpsjon hos det diende barnet og er derfor ikke anbefalt på grunn av den teoretiske risikoen for misfarging av tenner og redusert benvekst hos barnet.

Fertilitet

Oral administrering av doksosyklin til mannlige og kvinnelige Sprague-Dawley rotter påvirket betydelig fertilitet og reproduksjonsevne (se pkt. 5.3). Effekten av Oracea på human fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oracea har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I de pivotale placebokontrollerte studiene med Oracea for behandling av rosacea, så ble 269 pasienter behandlet med Oracea 40 mg daglig og 268 pasienter ble behandlet med placebo i 16 uker.

Gastrointestinale bivirkninger inntraff totalt i en større del av pasientene som fikk Oracea (13,4 %) enn de som fikk placebo (8,6 %). De mest vanlige rapporterte bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med Oracea, dvs. de som inntraff med ≥ 3 % frekvens med Oracea og med en frekvens på minst 1 % høyere enn med placebo, var nasofaryngitt, diaré og hypertensjon.

Tabell over bivirkninger

Tabellen nedenfor lister opp reaksjoner med Oracea i de pivotale kliniske studiene, dvs. bivirkninger der frekvensen med Oracea var større enn frekvensen med placebo (med ≥ 1 %).

Bivirkninger som er rapportert for tetrasyklin-antibiotika som en klasse er listet opp etter tabellen. Bivirkningene er listet etter frekvens innenfor hvert organklassesystem basert på: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) og rapporteredes for Oracea i kliniske studier (se tabell 1).

Tabell 1 - Bivirkninger^a med Oracea i pivotale placebokontrollerte studier av rosacea.

MedDRA organklasser	Vanlige: Frekvens $\geq 1/100$ til $< 1/10$
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt Sinusitt Soppinfeksjon
Psykiatriske lidelser	Angst
Nevrologiske sykdommer	Sinushodepine
Karsykdommer	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Abdominale smerter, øvre del Munntørrelse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter
Undersøkelser	ASAT-økning Øket blodtrykk Øket blod-LDH Øket blodglukose

^a Definert som bivirkning når frekvensen med Oracea var høyere enn placebo (med minst 1 %) Benign intrakraniell hypertensjon og hodepine (ikke kjent frekvens: kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) er blitt rapportert etter overvåkning og markedsføring av Oracea.

De følgende bivirkningene er blitt observert hos pasienter som får tetrasykliner:

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Svært sjeldne: Anogenital candidiasis

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Sjeldne: Trombocytopeni, nøytropeni, eosinofili

Svært sjeldne: Hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi

Det har også vært rapporter om: anafylaktisk purpura

Endokrine sykdommer:

Svært sjeldne: Brun-svart mikroskopisk misfarging av thyreoideavev er blitt rapportert ved langtidsbruk av tetrasykliner. Thyreoideafunksjonen er normal.

Nevrologiske sykdommer:

Sjeldne: Benign intrakraniell hypertensjon

Svært sjeldne: Utvidet fontanell hos spedbarn

Behandling bør stoppe dersom det er bevis for utvikling av et øket intrakranielt trykk. Disse tilstandene forsvant raskt da en stoppet med legemidlet.

Hjertesykdommer:

Sjeldne: Perikarditt

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne: Kvalme, oppkast, diaré, anoreksi

Svært sjeldne: Glositt, dysfagi, enterokolitt. Øsofagitt og ulcerasjon i øsofagus er blitt rapportert oftest hos pasienter som har fått hyklatsalt i kapselform. De fleste av disse pasientene tok medisinen rett før de gikk til sengs.

Sykdommer i lever og galleveier:

Sjeldne: Hepatotoksitet

Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: Makulopapuløs og erytematøse utslett, hudfotosensitivitet, urtikaria.

Svært sjeldne: Eksfoliativ dermatitt, angionevrotisk ødem.

Ikke kjent: Fotoonykolyse

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Svært sjeldne: Eksaserbasjon av systemisk lupus erythematosus.

Sykdommer i nyre og urinveier:

Sjeldne: Økt blodurea

Det er mindre sannsynlighet for at bivirkninger som er typisk for klassen tetrasykliner skal oppstå ved medisinerings med Oracea på grunn av den reduserte dosen og relativt lave plasmakonsentrasjoner involvert. Legen bør imidlertid alltid være oppmerksom på muligheten for at bivirkninger kan oppstå og bør følge opp pasientene i henhold til dette.

Følgende bivirkninger er observert hos pasienter som får doksysyklin:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: Jarisch-Herxheimer reaksjon (se pkt. 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Inntil nå er det ikke beskrevet noen signifikant akutt toksisitet ved et enkelt peroralt inntak av multiple terapeutiske doser av doksisyklin. I tilfelle overdose er det imidlertid en risiko for parenkymatøs lever- og nyreskade og for pankreatitt.

Behandling

Den vanlige dosen med Oracea er mindre enn halve den vanlige dosen med doksisyklin som brukes for antimikrobiell behandling. Derfor bør klinikere være klar over at i mange tilfeller kan en overdose sannsynligvis gi blodkonsentrasjoner av doksisyklin innenfor det terapeutiske området for antimikrobiell behandling, der det finnes store mengder data som underbygger sikkerheten av legemidlet. I disse tilfellene er observasjoner anbefalt. Ved betydelige overdose bør doksisyklinbehandling stoppes umiddelbart og symptomatisk behandling iverksettes etter behov.

Intestinal absorpsjon av ikke-absorbert doksisyklin bør minimeres ved administrering av magnesium eller antacida som inneholder kalsiumsalt for dannelselse av ikke-absorberbare chelatkompleks med doksisyklin. Mageskylling bør vurderes.

Dialyse forandrer ikke halveringstiden for serum doksisyklin og vil derfor ikke være til noen nytte i behandling av overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tetrasykliner.
ATC kode: J01AA02.

Virkningsmekanisme

Patofysiologien for inflammatoriske lesjoner av rosacea er delvis en manifestasjon av nøytrofilmediert prosess. Doksisyklin er vist å inhibere nøytrofilaktivitet og mange pro-inflammatoriske reaksjoner inkludert de som assosieres med fosfolipase A₂, endogen nitrogenoksid og interleukin-6. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke kjent.

Farmakodynamiske effekter

Plasmakonsentrasjonen av doksisyklin etter administrering av Oracea er godt under nivået som kan inhibere mikroorganismer som vanligvis er assosiert med bakterielle sykdommer.

In vivo mikrobiologiske studier som bruker lignende eksponering av virkestoffet i 6 til 18 måneder kunne ikke påvise noen effekt på den dominerende bakterielle flora i prøver tatt fra munnhulen, hud, tarm og vagina. Imidlertid så kan det ikke utelukkes at langtidsbruk av Oracea kan medføre fremvekst av resistente tarmbakterier slik som enterobacteriaceae og enterokokker, samt anriking av resistente gener.

Klinisk effekt og sikkerhet

Oracea er blitt evaluert i to pivotale randomiserte, dobbeltblind, placebokontrollert, 16 uker studier hos 537 pasienter med rosacea (10 til 40 papeler og pustler og to eller færre noduli). I begge studiene var gjennomsnittlig reduksjon i totalt antall inflammatoriske lesjoner signifikant større i Oracea gruppen enn i placebogruppen:

Tabell 2 - Standardavvik fra basislinjen til uke 16 for den totale antall inflammatoriske lesjoner:

	Studie 1		Studie 2	
	Oracea 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	Oracea 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Gjennomsnittlig (SD) forandring fra basislinje	- 11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Gjennomsnitt mellom gruppedifferanser	-5,9		-5,2	
(95 % konfidensintervall)	(-8.9, -2.9)		(-7.7, -2.7)	
p-verdi ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p-verdi for behandlingens differanse i forandring fra basislinje (ANOVA)

Behandling med doksosyklin 40 mg kapsler med modifisert frisetting pluss ivermektin

ANSWER-studien vurderte den relative effekten av doksosyklin 40 mg kapsler med modifisert frisetting (DMR) i kombinasjon med Soolantra (IVM) vs. IVM pluss DMR placebo (PBO) ved behandling av alvorlig rosacea. Studien var en 12-ukers randomisert, undersøkerblindet, kontrollert parallellgruppestudie av 273 mannlige og kvinnelige pasienter i alderen ≥ 18 år, med 20–70 inflammatoriske lesjoner (papler og pustler) i ansiktet og en Investigator Global Assessment-skår (IGA) på 4 ved baseline.

Det primære effektendepunktet var den prosentvise endringen i antall inflammatoriske lesjoner i uke 12 i forhold til baseline. Det ble observert en signifikant høyere gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i antall inflammatoriske lesjoner for IVM + DMR sammenlignet med IVM + PBO (gjennomsnittlig $\pm$ standardavvik: $-80,29 \pm 21,65$ % vs. $-73,56 \pm 30,52$ %; $p = 0,032$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Doksosyklin absorberes praktisk talt fullstendig etter en peroral administrasjon. Etter peroral administrasjon av Oracea var gjennomsnittlig maksimal (mean peak) plasmakonsentrasjon 510 ng/ml etter en enkeldose og 600 ng/ml ved likevekt (steady state) (dag 7). Maksimale plasmanivåer ble generelt oppnådd 2 til 3 timer etter administrasjon. Samtidig administrasjon med et høyt fett- og høyt proteinmåltid som inkluderte meieriprodukter reduserte biotilgjengeligheten (AUC) av doksosyklin fra Oracea med omtrent 20 % og reduserte maksimal plasmakonsentrasjon med 43 %.

Distribusjon

Doksosyklin er mer enn 90 % bundet til plasmaproteiner og har et tilsynelatende distribusjonsvolum på 50 liter.

Biotransformasjon

Viktigste metabolske nedbrytningsveier for doksosyklin er ikke blitt identifisert, men enzyminduksjon nedsetter halveringstiden til doksosyklin.

Eliminasjon

Doksosyklin blir utskilt i urinen og avføring som uforandret virkestoff. Mellom 40 % og 60 % av en administrert dose kan gjenfinnes i urinen etter 92 timer og omtrent 30 % i avføring. Den endelige halveringstid for eliminasjon av doksosyklin etter administrasjon av Oracea var omtrent 21 timer etter en enkel dose og omtrent 23 timer ved steady state.

Andre spesielle populasjoner

Halveringstid for doksosyklin er ikke signifikant forandret hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doksosyklin blir ikke i noen vesentlig utstrekning eliminert under hemodialyse.

Det er ingen informasjon om farmakokinetikken til doksosyklin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som er blitt observert i studier med gjentatte doser hos dyr inkluderer hyperpigmentering av thyreoidea og tubulær degenerering i nyrene. Disse effektene ble sett ved eksponeringsnivåer på 1.5 til 2 ganger de som er sett hos mennesker etter administrasjon av Oracea ved anbefalt dose. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Doksosyklin viste ingen mutagen aktivitet og ingen overbevisende bevis for klastogen aktivitet. I en karsinogenesitetsstudie hos rotter ble det observert en økning i benigne tumorer i brystkjertler (fibroadenom), uterus (polypp) og thyreoidea (C-celleadenom) hos hunnrotter.

Hos rotter forårsaket doksosyklindoser på 50 mg/kg/dag en nedgang i retlinjet hastighet for sperma, men påvirket ikke fertiliteten til hunner eller hanner eller spermamorfologi. Ved denne dosen var den systemiske eksponeringen hos rotter sannsynligvis omtrent 4 ganger den som sees hos mennesker som tar den anbefalte dose med Oracea. Ved doser større enn 50 mg/kg/dag var fertilitet og reproduksjonsevne negativt påvirket hos rotter. En peri/postnatal toksisitetsstudie hos rotter viste ingen signifikante effekter ved terapeutisk-relevante doser. Doksosyklin er kjent å passere placenta og litteraturdata indikerer at tetrasykliner kan ha toksiske effekter på utviklingen av fosteret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapseloverflate

Gelatin
Svart jernoksid
Rødt jernoksid
Gult jernoksid
Titandioksid

Skriveblekk

Skjellakk
Propylenglykol
Svart jernoksid
Indigokarmin aluminiumlakk
Allurarød AC aluminiumlakk (E129)
Brilliantblå FCF aluminiumlakk
Kinolingult aluminiumlakk

Kapselinnhold

Hypromellose
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
Trietylsitrat
Talkum
Hypromellose, titandioksid, makrogol 400, gult jernoksid, rødt jernoksid, polysorbat 80
Sukkerkuler (maisstivelse, sukrose)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC/Aclar gjennomtrykkspakninger (blister)

Pakningstørrelse: 56 kapsler i 4 strips, med 14 kapsler på hver.
28 kapsler i 2 strips, med 14 kapsler på hver.
14 kapsler i 1 strip.

Ikke alle pakningstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7568

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16.02.2011 / 01.02.2014

10. OPPDATERINGSDATO

27.04.2021