1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oraycea 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 40 mg Doxycyclin (als Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
102 - 150 mg Saccharose und 26,6 - 29,4 µg Allurarot-Aluminium-Komplex (E 129)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Beige Kapsel, Größe Nr. 2, mit der Aufprägung "GLD 40".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oraycea ist angezeigt zur Reduktion papulopustulöser Läsionen bei erwachsenen Patienten mit Rosazea im Gesicht (Gesichtsrose).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene einschließlich älterer Menschen:

Zum Einnehmen.

Die Tagesdosis beträgt 40 mg (1 Kapsel). Es kann als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationsbehandlung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionseinschränkung
Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung
Oraycea ist bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung oder solchen, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Doxycyclin ist bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Kapsel sollte morgens auf nüchternen Magen (vorzugsweise mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Mahlzeit) eingenommen werden.
Die Kapsel sollte mit ausreichend Wasser eingenommen werden, um das Risiko ösophagealer Irritationen und Ulzerationen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten nach 6 Wochen einer erneuten Beurteilung unterzogen werden. Bei ausbleibender Wirkung ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. In klinischen Studien wurden die Patienten über 16 Wochen behandelt. Nach Beendigung der Behandlung und 4-wöchiger Nachbeobachtung traten tendenziell erneut Läsionen auf. Daher wird empfohlen, die Patienten 4 Wochen nach Behandlungsende erneut einer Beurteilung zu unterziehen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kleinkinder und Kinder bis 12 Jahre
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Behandlung mit oralen Retinoiden (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit einer bekannten Achlorhydrie oder solche mit Verdacht auf eine Achlorhydrie, oder Patienten, bei denen ein operativer Eingriff mit Anlage einer Passageumgehung des Duodenums vorgenommen wurde, darf Doxycyclin nicht verschrieben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oraycea enthält Doxycyclin in einer Formulierung, mit der antiinflammatorische Plasmaspiegel erreicht werden, welche unterhalb des antimikrobiell wirksamen Schwellenwertes liegen. Oraycea darf nicht zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, die durch bekannte oder vermutete Doxycyclin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden.

Feste Darreichungsformen von Tetracyclinen können Irritationen oder Ulzerationen des Ösophagus hervorrufen. Zur Vermeidung solcher Irritationen und Ulzerationen sollte das Arzneimittel mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (Wasser) eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Oraycea sollte in aufrechter Körperhaltung im Sitzen oder im Stehen eingenommen werden.

Obgleich während der klinischen Studien zu Oraycea kein Überwachsen durch opportunistische Mikroorganismen wie Hefen beobachtet wurde, kann die Therapie mit Tetracyclinen in höheren Dosen zu einem Überwachsen mit nicht empfindlichen Mikroorganismen einschließlich Pilzen führen. Obwohl dies in klinischen Studien zu Oraycea nicht beobachtet wurde, kann die Anwendung von Tetracyclinen in höheren Dosen die Inzidenz einer vaginalen Candidiasis erhöhen. Oraycea sollte bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten Prädisposition für eine Candidiasis mit Vorsicht angewendet werden. Wird eine Superinfektion vermutet, sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, unter anderem ist auch die Beendigung der Behandlung mit Oraycea in Erwägung zu ziehen.

Die Behandlung mit höheren Dosen von Tetracyclinen ist assoziiert mit dem Auftreten von resistenten Darmbakterien wie Enterokokken und Enterobakterien. Obgleich dies während klinischer Studien mit niedrig dosiertem Doxycyclin (40 mg/Tag) nicht beobachtet wurde, kann das Risiko einer Resistenzentwicklung in der normalen Mikroflora bei mit Oraycea behandelten Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Die Blutspiegel von Doxycyclin bei mit Oraycea behandelten Patienten sind niedriger als die von mit herkömmlichen antimikrobiell wirksamen Formulierungen von Doxycyclin-behandelten Patienten. Da jedoch keine Daten zur Unbedenklichkeit der Anwendung bei Leberfunktionsstörungen in dieser niedrigen Dosierung, vorliegen, sollte die Anwendung von Oraycea bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten, mit Vorsicht erfolgen. Die antianabole Wirkung von Tetracyclinen kann eine Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN) hervorrufen. Aus den bislang durchgeführten Studien geht hervor, dass dies unter der Anwendung von Doxycyclin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht auftritt.

Es wurde berichtet, dass ein hoher pH-Wert die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin reduziert (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Myasthenia gravis, bei denen das Risiko für eine Verschlimmerung der Erkrankung besteht.

Alle mit Doxycyclin einschließlich Oraycea behandelten Patienten sind anzuhalten, ausgedehnte Sonnenbäder oder Bestrahlungen mit künstlichem UV-Licht unter der Einnahme von Doxycyclin zu vermeiden und die Behandlung bei Auftreten von phototoxischen Reaktionen (z. B. Hautausschläge etc.) zu beenden. Die Anwendung eines Sonnenschutzmittels oder eines Sunblockers sollte in Betracht gezogen werden. Bei ersten Anzeichen einer Lichtüberempfindlichkeit sollte die Behandlung beendet werden.

Schwere Hautreaktionen wie exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Patienten unter Doxycyclin-Therapie berichtet (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Treten schwere Hautreaktionen auf, ist Doxycyclin sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs)
Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Oraycea wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) oder Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome schwerwiegender kutaner Nebenwirkungen informiert und angewiesen werden, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn entsprechende Anzeichen oder Symptome auftreten.
Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf solche Reaktionen hindeuten, sollte Oraycea sofort abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wenn bei einem Patienten unter der Anwendung von Oraycea eine schwerwiegende kutane Nebenwirkung wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder die Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) aufgetreten ist, darf die Behandlung mit Oraycea bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Wie auch bei der Anwendung von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln im Allgemeinen besteht ein Risiko für die Entwicklung einer pseudomembranösen Kolitis durch die Behandlung mit Doxycyclin. Entwickelt sich während der Behandlung mit Oraycea eine Diarrhö, ist an die Möglichkeit einer pseudomembranösen Kolitis zu denken und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Dies kann das Absetzen von Doxycyclin und die Einleitung einer spezifischen antibiotischen Therapie beinhalten. Peristaltikhemmende Mittel dürfen in dieser Situation nicht angewendet werden.

Oraycea sollte bei Patienten mit okulären Manifestationsformen der Rosazea (wie Rosazea ocularis und/oder Blepharitis/Entzündung der Meibom-Drüsen) nicht angewendet werden, da die für diese Population verfügbaren Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit begrenzt sind. Wenn diese Manifestationen während der Behandlung auftreten, sollte Oraycea abgesetzt und der Patient an einen Ophthalmologen überwiesen werden.

Beim Menschen kann die Anwendung von Tetracyclinen während der Zahnentwicklung eine bleibende Verfärbung der Zähne (gelb-grau-braun) hervorrufen. Diese Reaktion tritt häufiger unter der langfristigen Anwendung des Arzneimittels auf, wurde aber auch nach wiederholten kurzzeitigen Behandlungszyklen beobachtet. Auch eine Schmelzhypoplasie wurde berichtet. Doxycyclin bildet ebenso wie andere Tetracycline einen stabilen Kalziumkomplex in knochenbildenden Geweben. Bei Frühgeborenen, die orale

Tetracycline in Dosen von 25 mg/kg alle 6 Stunden erhalten hatten, wurde ein verzögertes Fibulawachstum beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass diese Erscheinung nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist.

Im Fall einer schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) müssen die Behandlung mit Oraycea sofort beendet und die üblichen Notfallmaßnahmen ergriffen werden (z. B. Verabreichung von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathikomimetika sowie, falls erforderlich, künstliche Beatmung).

Bei einigen Patienten mit Spirochäteninfektion kann kurz nach Beginn der Behandlung mit Doxycyclin eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten. Den Patienten sollte versichert werden, dass dies eine üblicherweise selbstbegrenzende Folge der antibiotischen Behandlung von Spirochäteninfektionen ist.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Oraycea nicht einnehmen.

Die Drucktinte auf der Kapselhülle enthält Allurarot-Aluminium-Komplex (E 129); dieser Farbstoff kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untenstehende Empfehlungen im Hinblick auf potenzielle Wechselwirkungen zwischen Doxycyclin und anderen Arzneimitteln basieren auf Erfahrungen, die mit höheren Dosen gemacht wurden, wie sie im Allgemeinen in antimikrobiell wirksamen Doxycyclin-Formulierungen zur Anwendung kommen, nicht jedoch mit Oraycea. Allerdings liegt zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausreichend Datenmaterial vor, um sicher sein zu können, dass die für höhere Dosen von Doxycyclin beschriebenen Wechselwirkungen nicht auch bei der Anwendung von Oraycea auftreten können.

Wechselwirkungen, die Doxycyclin betreffen

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Gastrointestinaltrakt kann durch bi- oder trivalente Ionen wie Aluminium, Zink, Kalzium (vorkommend z. B. in Milch, Milchprodukten und kalziumhaltigen Fruchtsäften), Magnesium (vorkommend z. B. in Antazida) oder durch Eisenpräparate, Aktivkohle, Colestyramin, Bismut, Chelate und Sucralfat gehemmt werden. Daher sollten solche Arzneimittel oder Nahrungsmittel frühestens 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme von Doxycyclin eingenommen bzw. verzehrt werden.

Arzneimittel, die den gastralen pH-Wert erhöhen, können die Aufnahme von Doxycyclin beeinträchtigen und sollten daher frühestens 2 Stunden nach der Einnahme von Doxycyclin angewendet werden.

Quinapril kann die Resorption von Doxycyclin aufgrund des hohen Magnesiumgehalts von Quinapril-Tabletten vermindern.

Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Primidon, Phenytoin und chronischer Alkoholmissbrauch können den Abbau von Doxycyclin aufgrund der Enzyminduktion in der Leber beschleunigen und damit dessen Halbwertszeit verkürzen. Dies kann subtherapeutische Doxycyclin-Konzentrationen zur Folge haben.

Die begleitende Gabe von Ciclosporin kann die Halbwertszeit von Doxycyclin verkürzen.

Wechselwirkungen, die andere Arzneimittel betreffen

Die begleitende Einnahme wird nicht empfohlen:
Wenn Doxycyclin kurz vor, während oder nach Behandlungszyklen mit Isotretinoin verabreicht wird, besteht die Möglichkeit einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung der Arzneimittel, die zu einem reversiblen intrakraniellen Liquordruckanstieg (intrakranielle Hypertonie) führen kann. Eine begleitende Gabe sollte daher vermieden werden.

Bakteriostatisch wirkende Arzneimittel wie Doxycyclin können die bakterizide Wirkung von Penicillin und Betalactam-Antibiotika beeinträchtigen. Es ist daher ratsam, Doxycyclin und Betalactam-Antibiotika nicht kombiniert anzuwenden.

Sonstige Wechselwirkungen
Für die kombinierte Anwendung von Tetracyclinen und Methoxyfluran liegen Berichte über Nierentoxizität mit tödlichem Ausgang vor.

Es konnte gezeigt werden, dass Doxycyclin die blutzuckersenkende Wirkung oraler Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ verstärkt. Bei Verabreichung von Doxycyclin in Kombination mit diesen Arzneimitteln müssen die Blutzuckerspiegel kontrolliert und erforderlichenfalls die Dosen der Sulfonylharnstoffe reduziert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Doxycyclin die Prothrombinaktivität im Plasma unterdrückt und damit die Wirkung von Antikoagulanzien vom Dicoumarol-Typ verstärkt. Bei kombinierter Anwendung mit diesen Mitteln müssen die Gerinnungsparameter einschließlich INR kontrolliert und erforderlichenfalls die Dosen der Antikoagulanzien reduziert werden. Dabei ist dann auch an die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Blutungsereignisse zu denken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Wirkungen gezeigt.
Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht darauf schließen, dass Doxycyclin zu spezifischen Fehlbildungen führt.
Die Verabreichung von Tetracyclinen während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons hat bei den Nachkommen ei-

ne bleibende Verfärbung der Milchzähne zur Folge. Daher ist Doxycyclin während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Tetracycline gehen in geringer Konzentration in die Muttermilch über. Doxycyclin darf bei stillenden Frauen nur über kurze Zeit angewendet werden. Die langfristige Gabe von Doxycyclin kann zu einer Aufnahme durch den Säugling in relevanten Mengen führen und wird aufgrund des theoretischen Risikos einer Zahnverfärbung und eines verzögerten Knochenwachstums beim Säugling nicht empfohlen.

Fertilität

Die orale Verabreichung von Doxycyclin an männliche wie weibliche Sprague-Dawley Ratten beeinflusste die Fruchtbarkeit sowie die Reproduktionsleistung negativ (siehe Abschnitt 5.3).
Die Wirkung von Oraycea auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oraycea hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In den Placebo-kontrollierten Pivotalstudien zu Oraycea bei Rosazea wurden 269 Patienten mit Oraycea 40 mg einmal täglich und 268 Patienten mit Placebo über 16 Wochen behandelt. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten insgesamt bei einem größeren Anteil der mit Oraycea behandelten Patienten (13,4 %) als bei den mit Placebo behandelten Patienten (8,6 %) auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei mit Oraycea behandelten Patienten, d. h. solche, die unter der Behandlung mit Oraycea mit einer Häufigkeit von ≥ 3 % auftraten und deren Häufigkeit mindestens 1 % höher war als unter der Behandlung mit dem Placebo, waren Nasopharyngitis, Diarrhö und Hypertonie.

Liste der tabellierten Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind die in den klinischen Pivotalstudien unter der Behandlung mit Oraycea aufgetretenen Nebenwirkungen aufgeführt, d. h. diejenigen Nebenwirkungen, für die die Häufigkeit unter der Behandlung mit Oraycea höher war als die Häufigkeit unter der Behandlung mit dem Placebo (um ≥ 1 %).

Die für die Antibiotika-Wirkstoffklasse der Tetracycline berichteten Nebenwirkungen sind im Anschluss an die Tabelle aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit eingeteilt. Die verwendeten Häufigkeitsangaben sind:
Häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 - Nebenwirkungen[a] von Oraycea in Placebo-kontrollierten Pivotalstudien bei Rosazea

Systemorganklasse gemäß MedDRA-System	Frequenz	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	häufig	Nasopharyngitis Sinusitis Pilzinfektion
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Sinuskopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Diarrhö Oberbauchschmerzen Mundtrockenheit
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	häufig	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Schmerzen
Untersuchungen	häufig	ASAT erhöht Blutdruck erhöht LDH im Blut erhöht Blutzucker erhöht

[a] Definiert als unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung mit Oraycea häufiger (um mindestens 1 %) auftraten als unter der Behandlung mit Placebo

Nach Markteinführung von Oraycea wurden benigne intrakranielle Hypertonie und Kopfschmerzen beobachtet (Häufigkeit ist nicht bekannt, kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden).

Bei mit Tetracyclinen behandelten Patienten wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Sehr selten: Anogenitale Candidiasis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Selten: Thrombozytopenie, Neutropenie, Eosinophilie
Sehr selten: Hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems:
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Des Weiteren wurde berichtet über: Anaphylaktoide Purpura

Endokrine Erkrankungen:
Sehr selten: Unter der langfristigen Anwendung von Tetracyclinen wurden braun-schwarze mikroskopische Verfärbungen des Schilddrüsengewebes berichtet, wobei die Schilddrüsenfunktion normal blieb.

Erkrankungen des Nervensystems:
Selten: Benigne intrakranielle Hypertonie

Sehr selten: Fontanellenwölbung bei Kleinkindern
Bei ersten Anzeichen für eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks sollte die Behandlung beendet werden. Diese Erscheinungen bildeten sich nach Absetzen des Arzneimittels rasch wieder zurück.

Herzerkrankungen:
Selten: Perikarditis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Anorexie
Sehr selten: Glossitis, Dysphagie, Enterokolitis. Eine Ösophagitis und ösophageale Ulzerationen wurden meist bei Patienten berichtet, die das Doxycyclinhyclat in Kapselform erhalten hatten. Die meisten dieser Patienten nahmen das Arzneimittel unmittelbar vor dem Zubettgehen ein.

Leber- und Gallenerkrankungen:
Selten: Hepatotoxizität

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Selten: Makulopapulöse und erythematöse Hautausschläge, Lichtempfindlichkeit der Haut, Urtikaria
Sehr selten: Exfoliative Dermatitis, angioneurotisches Ödem
Häufigkeit nicht bekannt: Photoonycholyse

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:
Sehr selten: Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Selten: Erhöhter Blutharnstoff

Das Auftreten der für die Substanzklasse der Tetracycline typischen Nebenwirkungen ist unter der Behandlung mit Oraycea aufgrund der reduzierten Dosis und der relativ niedrigen Plasmaspiegel weniger wahrscheinlich. Jedoch sollte der Kliniker stets an die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen denken und die Patienten daraufhin überwachen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Tetracycline, einschließlich Doxycyclin, erhielten:

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Arzneimittelreaktion mit systemischen Symptomen einer Eosinophilie (DRESS), Fixes Arzneimittelexanthem (FDE),

Die folgende Nebenwirkung wurde bei Patienten beobachtet, die Doxycyclin erhielten:

Erkrankungen des Immunsystems:
Häufigkeit nicht bekannt: Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bislang wurde keine signifikante akute Toxizität nach oraler Einzelgabe multipler therapeutischer Dosen von Doxycyclin beschrieben. Bei einer Überdosierung besteht jedoch das Risiko einer Schädigung des Leber- und Nierenparenchyms sowie einer Pankreatitis.

Behandlung

Die übliche Dosis von Oraycea liegt bei weniger als der Hälfte der üblicherweise in der antimikrobiellen Therapie angewendeten Doxycyclin-Dosis. Daher sollte der Kliniker daran denken, dass eine Überdosierung in vielen Fällen eher Blutkonzentrationen hervorrufen wird, die innerhalb des therapeutischen Bereichs für die antimikrobielle Behandlung liegen, für den durch umfangreiches Datenmaterial die Unbedenklichkeit der Anwendung bereits gesichert ist. In diesen Fällen wird empfohlen, den Patienten unter Beobachtung zu stellen. Bei einer erheblichen Überdosierung müssen die Behandlung mit Doxycyclin unverzüglich beendet und entsprechende Maßnahmen zur Linderung der Symptome ergriffen werden.

Die weitere Resorption von noch nicht aufgenommenem Doxycyclin über den Darm sollte durch die Gabe von Magnesium oder calciumhaltigen Antazida zur Bildung nicht resorbierbarer Chelatkomplexe mit Doxycyclin minimiert werden. Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Eine Dialyse hat keinen Einfluss auf die Serumhalbwertszeit von Doxycyclin und würde daher in der Behandlung einer Überdosierung keinen Nutzen bringen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline, ATC-Code: J01AA02

Wirkmechanismus

Die Pathophysiologie der entzündlichen Läsionen der Rosazea ist teilweise die Manifestation eines Neutrophilen-vermittelten Prozesses. Es konnte gezeigt werden, dass Doxycyclin die Aktivität von Neutrophilen hemmt, ebenso wie die verschiedenen proinflammatorischen Reaktionen einschließlich solcher, die mit Phospholipase A2, endogenem Stickoxid und Interleukin-6 assoziiert sind. Die klinische Signifikanz dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Plasmakonzentration von Doxycyclin nach der Anwendung von Oraycea liegt deutlich unter dem Spiegel, der für die Hemmung von üblicherweise mit bakteriellen Erkrankungen assoziierten Mikroorganismen benötigt wird.

Mikrobiologische *in vivo*-Studien, bei denen eine gleiche Wirkstoffexposition über 6 bis 18 Monate zur Anwendung kam, konnten keine Effekte auf die vorherrschende bakterielle Flora nachweisen, die aus der Mundhöhle, der Hautoberfläche, dem Intestinaltrakt und der Scheide entnommen wurden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die langfristige Anwendung von Oraycea möglicherweise zum Auftreten von resistenten Darmbakterien wie Enterobakterien und Enterokokken sowie zur Anreicherung von Resistenzgenen führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Oraycea wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, 16-wöchigen Pivotalstudien bei 537 Patienten mit Rosazea (mit 10 bis 40 Papeln und Pusteln, und zwei oder weniger Knoten) untersucht. In beiden Studien war der mittlere Rückgang der Gesamtzahl der entzündlichen Läsionen in der mit Oraycea behandelten Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe:

Tabelle 2 - Mittlerer Rückgang der Gesamtzahl der entzündlichen Läsionen von Studienbeginn bis Woche 16:

	Studie 1		Studie 2	
	Oraycea 40 mg (n = 127)	Placebo (n = 124)	Oraycea 40 mg (n = 142)	Placebo (n = 144)
Mittlerer (SD) Rückgang seit Studienbeginn	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen	-5,9		-5,2	
(oberer und unterer Wert des 95 %-Vertrauensintervalls)	(-8,9, -2,9)		(-7,7, -2,7)	
p-Wert[a]	0,0001		< 0,0001	

[a] p-Wert für den Behandlungsunterschied des Rückgangs seit Studienbeginn (Varianzanalyse = ANOVA)

Behandlung mit Doxycyclin 40 mg Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung plus Ivermectin

In der ANSWER-Studie wurde die relative Wirksamkeit von Doxycyclin 40 mg Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (DMR) in Kombination mit Soolantra (IVM) im Vergleich zu IVM plus DMR Placebo (PBO) bei der Behandlung von schwerer Rosazea untersucht. Bei der Studie handelte es sich um eine 12-wöchige randomisierte, Prüfarzt-verblindete, aktiv kontrollierte Parallelgrup-

penstudie mit 273 männlichen und weiblichen Probanden im Alter von > 18 Jahren mit 20 - 70 entzündlichen Läsionen (Papeln und Pusteln) im Gesicht und einem Baseline Investigator Global Assessment (IGA) von 4.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Veränderung der Anzahl der entzündlichen Läsionen gegenüber der Baseline in Woche 12. Bei IVM + DMR wurde im Vergleich zu IVM + PBO eine signifikant höhere mittlere prozentuale Verringerung der Anzahl der entzündlichen Läsionen festgestellt (-80,29 ± 21,65% gegenüber -73,56 ± 30,52%; p = 0,032).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Doxycyclin wird nach der Einnahme fast vollständig resorbiert. Nach der oralen Gabe von Oraycea betrugen die mittleren Plasmakonzentrationen 510 ng/ml nach einer Einmalgabe und 600 ng/ml im Steady-State (Tag 7). Die maximalen Plasmaspiegel wurden im Allgemeinen 2 bis 3 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die gleichzeitige Einnahme zusammen mit einer fett- und eiweißreichen Mahlzeit, die Milchprodukte beinhaltete, reduzierte die Bioverfügbarkeit (Fläche unter der Kurve = AUC) des in Oraycea enthaltenen Doxycyclins um etwa 20 % und die Spitzenplasmaspiegel um 43 %.

Verteilung

Doxycyclin wird zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von 50 l.

Biotransformation

Die metabolischen Hauptabbauwege von Doxycyclin sind bislang nicht ermittelt, aber Enzyminduktoren verkürzen die Halbwertszeit von Doxycyclin.

Elimination

Doxycyclin wird als unveränderte Wirksubstanz über den Urin und den Stuhl ausgeschieden. Zwischen 40 % und 60 % einer verabreichten Dosis finden sich innerhalb von 92 Stunden im Urin wieder, etwa 30 % im Stuhl. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Doxycyclin nach der Verabreichung von Oraycea betrug etwa 21 h nach einer Einzeldosis und etwa 23 h im Steady-State.

Andere spezielle Populationen

Die Halbwertszeit von Doxycyclin ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion nicht signifikant verändert. Doxycyclin wird durch eine Hämodialyse nicht in erheblichem Maße eliminiert.

Es liegen keine Informationen über die Pharmakokinetik von Doxycyclin bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien wurden nach wiederholten Gaben von Doxycyclin Hyperpigmentierung der Schilddrüse und Degeneration der Nierentubuli beobachtet. Diese Wirkungen wurden bei 1,5- bis 2-fachen Humanexpositionen gesehen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Doxycyclin war nicht mutagen und lieferte auch keine überzeugenden Hinweise auf eine klastogene Aktivität. In einer Karzinogenitätsstudie wurde bei weiblichen Ratten eine Zunahme gutartiger Tumoren der Brustdrüse (Fibroadenom), des Uterus (Polyp) und der Schilddrüse (C-Zell-Adenom) gesehen.

Bei Ratten riefen Dosen von 50 mg/kg/Tag Doxycyclin einen Rückgang der Progressivgeschwindigkeit der Spermien hervor, hatten jedoch keinen Einfluss auf die Fertilität, weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren, und auch keinen Einfluss auf die Morphologie der Spermien. Bei dieser Dosis wird bei der Ratte etwa das 4-Fache der Humanexposition nach Einnahme der empfohlenen Dosis von Oraycea erreicht. Dosierungen von mehr als 50 mg/kg/Tag wirkten sich nachteilig auf die Fertilität und Reproduktionsleistung von Ratten aus. In einer Studie zur peri- bzw. postnatalen Toxizität bei Ratten zeigten sich keine signifikanten Effekte in therapeutisch relevanten Dosierungen. Doxycyclin passiert die Plazenta und Daten aus der Literatur geben Hinweise darauf, dass Tetracycline toxische Wirkungen auf den sich entwickelnden Fetus haben können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle
Gelatine
Eisen(II,III)-oxid
Eisen(III)-oxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat
Titandioxid

Drucktinte
Schellack
Propylenglycol
Eisen(II,III)-oxid
Indigocarmin-Aluminiumsalz
Allurarot-Aluminium-Komplex (E 129)

Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz
Chinolingelb-Aluminiumsalz

Kapselinhalt
Hypromellose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
Triethylcitrat
Talkum
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat
Eisen(III)-oxid
Polysorbat 80
Zucker-Stärke-Pellets (Maisstärke, Saccharose)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/Aclar-Blisterpackung

Packungsgrößen:
56 Kapseln in 4 Folienstreifen zu jeweils 14 Kapseln
28 Kapseln in 2 Folienstreifen zu jeweils 14 Kapseln
14 Kapseln in 1 Folienstreifen zu 14 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 23a
40211 Düsseldorf
Tel.: (0800) 5888850
E-Mail: kundenservice@galderma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

65881.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

10/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig