

Oracea

R EF

Galderma Nordic

Kapsel med modifierad frisättning, hård 40 mg

(Beige kapsel med märkningen "GLD 40". Storlek 6,4 x 17,5 mm.)

Antibakteriella medel för systemisk användning, Tetracykliner

Aktiv substans:

Doxycyklin (vattenfri)

ATC-kod:

J01AA02

Läkemedel från Galderma Nordic omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-03-13

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Spädbarn och barn upp till 12 års ålder.

Andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt Graviditet).
Samtidig behandling med orala retinoider (se Kontraindikationer).

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

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 Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

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

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 Varningar och försiktighet).

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.

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 Dosering). 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 Interaktioner).

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 korttidskurer. Emaljhypoplasi har också rapporterats. Som för andra tetracykliner bildar doxycyklin ett stabilt kalciumkomplex i all benbildande vävnad. En minskning i tillväxten av fibula har observerats hos

prematura spädbarn som fått tetracyclin 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).

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.

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.

Graviditet

Kategori D.

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 Kontraindikationer).

Amning

Grupp IVb.

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 Prekliniska uppgifter). Oraceas inverkan på fertilitet hos människa är okänd.

Trafik

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

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^a för Oracea i placebokontrollerade huvudstudier av rosacea:

Organklass enligt MedDRA-systemet	Vanliga: Frekvens $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit Sinuit Svampinfektion
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 tetracyklklassen av läkemedel inträffar mindre sannolikt under medicinering med Oracea, på grund av den sänkta doseringen och de relativt låga plasmanivåerna. Men läkaren ska alltid vara medveten om möjligheten till biverkningar och övervaka patienterna därefter.

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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)

Farmakokinetik

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 upprepade 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.

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

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).

Kapselns hölje

Gelatin, Svart järnoxid, Röd järnoxid, Gul järnoxid, Titandioxid,

Bläcktryck

Shellack, Propylenglykol, Svart järnoxid, Indigokarmin aluminiumlack, Alluraröd AC aluminiumlack (E129), Brilljantblå FCF aluminiumlack, Kinolingult aluminiumlack

Kapselns innehåll

Hypromellos, Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1), Trietylcitrat, Talk, Hypromellos, titandioxid, makrogol 400, gul järnoxid, röd järnoxid, polysorbat 80, Sockerkulor (majsstärkelse, sackaros)

Hållbarhet, förvaring och hantering

2 år

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda anvisningar

Förpackningsinformation

Kapsel med modifierad frisättning, hård 40 mg Beige kapsel med märkningen "GLD 40". Storlek 6,4 x 17,5 mm.

56 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: barnmorska, tandläkare