

## **ORAYCEA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung**

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Kapsel enthält 40 mg Doxycyclin (als Monohydrat).

#### **Sonstiger Bestandteil:**

Jede Hartkapsel enthält 102 – 150 mg Saccharose und 26.6 – 29.4 µg Allurarot- Aluminium-Komplex (E129).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

### **3. Darreichungsform**

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Beige Kapsel der 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.

#### **4.2 Dosierung Art und Dauer der Anwendung**

##### ***Erwachsene einschließlich älterer Menschen:***

Zum Einnehmen.

Die Tagesdosis beträgt 40 mg (1 Kapsel). Die Kapsel sollte am Morgen 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.

##### ***Nierenfunktionseinschränkung***

Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### ***Leberfunktionseinschränkung***

ORAYCEA ist bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung oder solchen, die potentiell 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).

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Tetracycline oder einen der 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 Duodenum vorgenommen wurde, dürfen Doxycyclin nicht erhalten.

#### **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 potentiell 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.

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.

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 Diarrhoe, 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 darf bei Patienten mit okulären Manifestationsformen der Rosacea (wie Rosacea 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, Sympathomimetika sowie, falls erforderlich, künstliche Beatmung).

Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Drucktinte auf der Kapselhülle enthält Allurarot-Aluminium-Komplex (E129); dieser Farbstoff kann allergische Reaktionen hervorrufen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Untenstehende Empfehlungen im Hinblick auf potentielle 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, Cholestyramin, 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 Cyclosporin kann die Halbwertszeit von Doxycyclin verkürzen.

**Wechselwirkungen, die andere Arzneimittel betreffen:**

**Die begleitende Gabe 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 Betalaktam-Antibiotika beeinträchtigen. Es ist daher ratsam, Doxycyclin und Betalaktam-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 Antikoagulanzen vom Dicumarol-Typ verstärkt. Bei kombinierter Anwendung mit diesen Mitteln müssen die Gerinnungsparameter einschließlich INR kontrolliert und erforderlichenfalls die Dosen der Antikoagulanzen reduziert werden. Dabei ist dann auch an die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Blutungsereignisse zu denken.

Parallel zu oralen Kontrazeptiva angewendete Tetracycline haben in einigen wenigen Fällen zu einer Durchbruchblutung bzw. zu einer Schwangerschaft geführt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogene Wirkung gezeigt. Beim Menschen hat die Anwendung von Tetracyclinen während einer begrenzten Zahl von Schwangerschaften bislang zu keinen spezifischen Fehlbildungen geführt.

Die Verabreichung von Tetracyclinen während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons hat bei den Nachkommen eine bleibende Verfärbung der Milchzähne zur Folge. Daher ist Doxycyclin während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei stillenden Frauen gehen Tetracycline 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.

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**

Doxycyclin 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 Rosacea 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  $\geq 3\%$  auftraten und deren Häufigkeit mindestens 1% höher war als unter der Behandlung mit dem Placebo, waren Nasopharyngitis, Diarrhoe und Hypertonie.

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 Plazebo (um  $\geq 1\%$ ).

Die für die Antibiotika-Wirkstoffklasse der Tetracycline berichteten Nebenwirkungen sind im Anschluss an die Tabelle aufgeführt. Die verwendeten Häufigkeitsangaben sind:

Häufig ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ )

Gelegentlich ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ )

Selten ( $\geq 0,01\%$  -  $< 0,1\%$ ),

Sehr selten ( $< 0,01\%$ ).

**Nebenwirkungen<sup>a</sup> von ORAYCEA in Plazebo-kontrollierten Pivotalstudien bei Rosacea:**

<b>Systemorganklasse gemäß MedDRA-System</b>	<b>Häufig: Häufigkeit <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Nasopharyngitis Sinusitis Pilzinfektion
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Angstzustände
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sinuskopfschmerzen
<b>Gefäßkrankungen</b>	Hypertonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe Oberbauchschmerzen Mundtrockenheit
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Rückenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schmerzen
<b>Untersuchungen</b>	ASAT erhöht Blutdruck erhöht LDH im Blut erhöht Blutzucker erhöht

<sup>a</sup> Definiert als unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung mit ORAYCEA häufiger (um mindestens 1 %) auftraten als unter der Behandlung mit Plazebo.

**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: Fontanellewölbung 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, Diarrhoe, 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 Medikament unmittelbar vor dem Zubettgehen ein.

**Leber- und Gallenerkrankungen:**

Selten: Hepatotoxizität

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Selten: Makulopapulöse und erythematöse Hautausschläge, Lichtempfindlichkeit der Haut, Urtikaria

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis, angioneurotisches Ödem

Häufigkeit nicht bekannt: Photoonycholyse

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

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.

#### 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 kalziumhaltigen 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 Rosacea ist teilweise die Manifestation eines Neutrophilen-vermittelten Prozesses. Es konnte gezeigt werden, dass Doxycyclin die Aktivität von Neutrophilen und verschiedene proinflammatorische Reaktionen einschließlich solcher hemmt, die mit Phospholipase A<sub>2</sub>, endogenem Stickoxid und Interleukin-6 assoziiert sind. Die klinische Signifikanz dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt.

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, konnte keine Effekte auf die in der Mundhöhle, auf der Hautoberfläche, im Intestinaltrakt und in der Scheide vorherrschenden Bakterienflora nachweisen. 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.

ORAYCEA wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, 16-wöchigen Pivotalstudien bei 537 Patienten mit Rosacea (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 Plazebo-Gruppe:

#### **Mittlerer Rückgang der Gesamtzahl der entzündlichen Läsionen von Studienbeginn bis Woche 16:**

	<b>Studie 1</b>		<b>Studie 2</b>	
	<b>ORAYCEA 40 mg (n = 127)</b>	<b>Plazebo (n = 124)</b>	<b>ORAYCEA 40 mg (n = 142)</b>	<b>Plazebo (n = 144)</b>
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 (oberer und unterer Wert des 95% Vertrauensintervalls)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-Wert <sup>a</sup>	0,0001		< 0,0001	

<sup>a</sup> p-Wert für den Behandlungsunterschied des Rückgangs seit Studienbeginn (Varianzanalyse = ANOVA)

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### **Resorption:**

Doxycyclin wird nach der Einnahme fast vollständig resorbiert. Nach der oralen Gabe von ORAYCEA betragen 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 beinhaltet, reduzierte die Bioverfügbarkeit (Fläche unter der Kurve = AUC) des in ORAYCEA enthaltenen Doxycyclins um etwa 20% und die Spitzenplasmaspiegel um 43%.

### **Verteilung, Metabolisierung und Elimination:**

Doxycyclin wird zu mehr als 90% an Plasmaproteine gebunden und hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von 50 l. Die metabolischen Hauptabbauewege von Doxycyclin sind bislang nicht ermittelt, aber Enzyminduktoren verkürzen die Halbwertszeit von Doxycyclin.

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 Eliminationshalbwertszeit von Doxycyclin nach der Verabreichung von ORAYCEA betrug etwa 21 h nach einer Einzeldosis und etwa 23 h im Steady-State.

### **Pharmakokinetik in speziellen 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

Nebenwirkungen, die nach wiederholten Gaben in tierexperimentellen Studien beobachtet wurden, waren eine Hyperpigmentierung der Schilddrüse und eine Degeneration der Nierentubuli. Diese Wirkungen wurden bei Expositionskonzentrationen festgestellt, die das 1,5- bis 2-Fache derjenigen betragen, die bei mit ORAYCEA behandelten Menschen für die jeweilige Dosis beobachtet wurden. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist unklar.

Doxycyclin zeigte keine mutagene Wirkung und lieferte keine überzeugenden Hinweise auf eine klastogene Aktivität. In einer Karzinogenitätsstudie bei Ratten wurde bei weiblichen Tieren eine Zunahme gutartiger Tumoren der Brustdrüse (Fibroadenom), des Uterus (Polyp) und der Schilddrüse (C-Zell-Adenom) festgestellt.

Bei Ratten riefen Dosen von 50 mg/kg/Tag Doxycyclin einen Abfall 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 war die systemische Exposition, der die Ratten ausgesetzt waren, wahrscheinlich etwa 4-mal höher als die, die bei mit ORAYCEA in der empfohlenen Dosis behandelten Menschen festgestellt wurde. Dosen über 50 mg/kg/Tag wirkten sich nachteilig auf die Fertilität und Reproduktionsleistung von Ratten aus. Eine Studie zur peri- bzw. postnatalen Toxizität bei Ratten ergab keine signifikanten Wirkungen in therapeutisch relevanten Dosen. Doxycyclin passiert bekanntermaßen die Plazenta und Daten aus der Literatur deuten darauf hin, dass Tetracycline toxische Wirkungen auf den sich entwickelnden Fetus haben können.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### **Kapselhülle**

Gelatine

Eisenoxid schwarz

Eisenoxid rot

Eisenoxid gelb

Titandioxid

#### **Drucktinte**

Druckertinte Schellack

Propylenglycol

Eisenoxid schwarz

Indigocarmin, Lack

Allurarot, Lack

Brillantblau FCF, Lack

Chinolin, Lack

#### **Kapselinhalt**

Hypromellose

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)

Triethylcitrat  
Talkum  
Titandioxid  
Macrogol 400  
Eisenoxid gelb  
Eisenoxid rot  
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.

**Packungsgröße:** 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.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. Inhaber der Zulassung**

GALDERMA International Tour EUROPLAZA  
La Défense 4  
20 avenue André Prothin  
92 927 La Défense Cedex  
Frankreich  
Vertrieb in Österreich:  
AB-Consult  
1120 Wien

#### **8. Zulassungsnummer**

1-28434

#### **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

23. Juli 2009

#### **10. Stand der Information**

Februar 2014

#### **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.