

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО НА
АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА,
ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ЗАЯВИТЕЛ/И,
ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Просител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество о (активно вещество за дозова единица/о бем/маса, като%)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA	40 mg	Твърда капсула с модифицирано освобождаване	Перорален
Финландия		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA	40 mg	Твърда капсула с удължено освобождаване	Перорален
Германия		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA	40 mg	Твърда капсула с удължено освобождаване	Перорален
Ирландия		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA ¹	40 mg	Твърда капсула с модифицирано освобождаване	Перорален
Италия		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA	40 mg	Твърда капсула с удължено освобождаване	Перорален
Люксембург		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA	40 mg	Твърда капсула с удължено освобождаване	Перорален
Холандия		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA ²	40 mg	Твърда капсула с удължено освобождаване	Перорален

¹ Име в процес на одобрение

² Име в процес на одобрение

Швеция		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA	40 mg	Твърда капсула с модифицирано освобождаване	Перорален
Великобритан ия		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Германия	ORACEA	40 mg	Твърда капсула с удължено освобождаване	Перорален

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА В КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ORACEA

Розацеята е добре познато хронично кожно заболяване, често характеризирано с ремисии и обостряния, които засягат предимно лицето и причиняват значими психологически проблеми в допълнение към физическия дискомфорт. Лечението на розацеята е насочено главно към намаляване на папулопустуларните лезии, докато елементите на еритема и телеангиектазиите са трудни за облекчаване. Единствените методи на лечение, понастоящем разрешени почти навсякъде в ЕС, са локални терапии с метранидазол и азелаинова киселина, които изискват приложение два пъти дневно и могат да доведат до развитие на локални нежелани събития като сърбеж на кожата или влошаване на розацеята. Доксициклин, главно в дози от 100–200 mg дневно, се използва широко в клиничната практика за лечение на различни инфекциозни заболявания от повече от 25 години и има добре документиран профил за безопасност. Според редица международни препоръки, доксициклин е препоръчван също за лечение на розацея, но е одобрен само в няколко страни от ЕС; вследствие на това употребата на доксициклин извън показанията му е широко разпространена в клиничната практика за продължително лечение (месеци до няколко години) на *acne vulgaris* в дози като цяло по-високи (100 mg дневно) от предложената дозировка за Oracea (40 mg дневно). Вероятно това води до по-висок риск от нежелани реакции, например развитие на резистентност в нормалната микрофлора. По този начин настоящото приложение на Oracea (доксициклин 40 mg таблетки) не е за „нова химична единица“, но се цели разработването на форма, предназначена за перорален прием веднъж дневно, която да осигурява стабилни плазмени концентрации на доксициклин на противовъзпалително, но не и на антимикробно ниво.

Във връзка с това е сезиран Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), който повдига редица въпроси чрез списък с въпроси и допълнителен списък с неуредени въпроси, по които заявителят взема отношение.

CHMP счита, че безопасността на доксициклин (100-200 mg дневно) е установена в продължение на много десетилетия клинична употреба и изразява увереност в толерантността към по-ниската доза на Oracea. Клиничните проучвания не са показали сериозни нежелани реакции, свързани с лечението, и толерантността изглежда не се влияе от пол, възраст или тежест на заболяването. За разлика от по-високите антимикробни дози на доксициклин, които могат да доведат до развитие на резистентност и свръхрастеж на опортюнистични микроорганизми, опитът от дълготрайните клинични изпитвания с доксициклин 40 mg/ден потвърждава добрата толерантност на доксициклин в тази доза по време на продължително лечение. Постмаркетинговият опит не е показал нови проблеми с безопасността. Като цяло е оценено, че след одобрението повече от 400 000 рецепти за Oracea са предписани в аптеки в САЩ до ноември 2007 г. и постмаркетинговият опит не е показал нови проблеми с безопасността.

Относно ефикасността заявителят демонстрира клиничната ефикасност на Oracea като монотерапия за намаляване на броя на папулопустуларните лезии чрез две фаза III двойно слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, обхващащи над 530 пациенти. И двете проучвания са показали значително превъзходство на Oracea в сравнение с плацебо. Тъй като няма проведени официални проучвания на зависимостта доза-отговор, данните от фаза III са анализирани, за да се проучи наличието на връзка доза-ефикасност. Заявителят заключава, че по-високите mg/kg дози водят до по-високи плазмени концентрации, но не и до по-висока клинична ефикасност и че противовъзпалителната доза доксициклин (40 mg лекарствена форма) дава максимална противовъзпалителна ефикасност при лечението на розацея. Освен това предварителните резултати от проучване, сравняващо Oracea (40 mg доксициклин) със 100 mg доксициклин дневно, и двете с прилагане на локален метранидазол, поддържат хипотезата за липса на по-ниска ефективност на дозовия режим на Oracea. Като се има предвид, че предложеното показание отразява първоначалната крайна точка на главните проучвания, както

се предполага понастоящем, СНМР счита, че ефикасността може да се приеме за достатъчно демонстрирана при проучените до момента популации в предоставените фаза III проучвания.

Относно опасението, че не е представено сравнително проучване, заявителят твърди, че не е необходимо контролирано клинично изпитване с активно сравнително лекарство като системен доксициклин, тъй като програмата за разработване на продукта се съобразява с редица указания на Международната конференция по хармонизация (ICH) СРМР/ICH/291/95 и СРМР/ICH/135/95, според които не е необходимо активно сравнително лекарство, както и с основното указание E10 за избор на контролна група при клиничните изпитвания (СРМР/ICH/364/96), което подкрепя употребата на контролна плацебо група като най-подходящ метод на изследване, етично и практично приемлив. Заявителят счита, че проучвания спрямо други активни лечения не са практични или основателни в случая на Oracea. Освен това липсва добре характеризирно сравнително лекарство, тъй като много малко страни в ЕС са одобрили показанието за розацея на доксициклин (100 mg дневно), което би поставило допълнителни трудности при изследването на две неодобриени лекарства (100 mg доксициклин и Oracea) в едно клинично изпитване. Въпреки това са проведени проучвания с цел оценка на ефикасността и безопасността на Oracea заедно с активно лечение като метранидазол, и те показват, че Oracea, приеман като допълнение към метранидазол, е далеч по-ефикасен от самостоятелното приложение на метранидазол и че не е намерена разлика в ефикасността на ниските и високите дози доксициклин. СНМР се съгласява с основните указания на ICH, и заявява, че не е нужно активно сравнително лекарство, ако се прецени, че е етично и практически приемливо да се използва плацебо в контролната група. Приема се, че показанието за розацея, както е определено от критериите за включване в проучването, отговаря на тези критерии. Вследствие на това СНМР счита, че клиничната ефикасност на Oracea е достатъчно демонстрирана в две плацебо-контролирани фаза III проучвания, а въпросът – разрешен.

Относно риска от предизвикване на резистентност заявителят е предоставил информация от няколко проучвания, които показват, че дозата от 100 mg доксициклин води до явна поява на резистентни щамове в оралната и интестиналната микрофлора. Шест проучвания разглеждат въпроса за появата на резистентни щамове при приложение на ниски дози доксициклин (40 mg дневно) и се фокусират на ефектите върху интестиналната микрофлора, върху субгингивалната микрофлора и слюнката и върху кожната флора. Двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване на *Walker et al*, 2005, изследващо ефекта на 20 mg доксициклин два пъти дневно, не показва статистически значими разлики между активната група и групата на плацебо по отношение на появата на резистентни към доксициклин или множество лекарствени средства бактерии във фекалните или вагиналните проби. Относно излагането на бактериите на доксициклин на мястото на приложение заявителят се основава на редица публикации и заявява, че крайните концентрации на антибактериалното лекарство ще бъдат много ниски, което води до много нисък риск от развитие на резистентност. След приема на формата с променено освобождаване 40 mg доксициклин максималните екскретирани концентрации на доксициклин ще бъдат между 0,03 – 0,16 mg/l за всички механизми на екскреция. Свързването на доксициклин с плазмените протеини, епидермалната тъкан и фецеса трябва да се вземе предвид, тъй като само свободната фракция (10%) на доксициклин е антибактериално активна след пероралния прием на 40 mg доксициклин. Заявителят предоставя също информация от шест плацебо-контролирани проучвания, извършени при над 400 пациенти, които не дават сведения за повишаване на резистентността на микробиологичната флора на гастроинтестиналния тракт (фецес), влагалище, кожа, слюнка или зъбна плака след продължително лечение с доксициклин 40 mg/ден за 6 до 18 месеца, което съответства с фармакокинетичните изследвания в областта на приложение. Въз основа на тези находки е научно обосновано да се заключи, че ефектът на ниските дози доксициклин върху нормалната флора, включително *E. coli*, *Enterococci*, *Staphylococci* и *Streptococci*, е почти несъществуващ и че рискът от предизвикване на резистентност е незначителен.

СНМР признава, че наличните проучвания и фармакокинетични данни показват, че Oracea (40 mg доксициклин дневно) е по-малко вероятно да предизвика резистентност в нормалната микрофлора от 100 mg доксициклин дневно, и поради това не счита, че въпросът представлява

значителен недостатък, който да попречи на одобряването на продукта. Въпреки това е много желателно да се увеличи информацията за екологичните ефекти от дълготрайния прием на ниски дози доксициклин и заявителят е помолен да предостави протокол за добре планирано постмаркетингово клинично проучване, което да изследва появата на резистентност в съответни бактериални групи в интестиналния тракт и горните дихателни пътища за потвърждаване на резултатите и да извърши проучване в рамките на 3 месеца от одобряването на продукта. Данните от това проучване трябва да бъдат предоставени на съответните национални компетентни органи за оценка. Заявителят е помолен също да включи информация по този въпрос в точки 4.4 и 5.1 от кратката характеристика на продукта (КХП).

Накрая СНМР признава също трудността при разделянето на различните подгрупи на розацея, тъй като симптомите често се застъпват между различните подтипове, и приема, че Огасеа е насочен по-скоро към лечение на папули и пустули, отколкото към лечение на розацеята като цяло или лечение на специфичен подтип. Също така СНМР изказва задоволство от обяснението на изключващите критерии за броя на възлите, тъй като не е установен ефект върху възлите в предложеното показание. Що се отнася до еритемата, СНМР счита, че въпреки липсата на сведения за положителен ефект върху еритемата няма признаци за риск от влошаване на еритемата по време на лечение с Огасеа. Освен това СНМР е на мнение, че макар ефикасността на доксициклин 40 mg дневно да не е демонстрирана при пациенти с очна розацея, информацията от научната литература, наред с резултатите от двете плацебо-контролирани проучвания, не показва специфични проблеми с безопасността в тази подгрупа. СНМР предлага промяна в точка 4.4 от кратката характеристика на продукта (КХП), за да се намали рискът от въздържане от лечение при пациенти с очна розацея. СНМР счита също, че изследването, представено от заявителя, което показва, че папулопустуларните лезии са лесно разпознаваеми и определяеми от дерматолозите – качествено, както и количествено измерване, – е с практическо значение; затова предложеното понастоящем показание се счита за клинично и практическо приложимо.

В заключение СНМР счита, че ефикасността на Огасеа за намаляване на папулопустуларните лезии при възрастни пациенти с лицева розацея е достатъчно демонстрирана. Обширният клиничен опит на продължително лечение с доксициклин в по-високи дози (100–200 mg дневно) и фактът, че всички фаза III проучвания показват, че Огасеа се понася добре и демонстрира профил за безопасност, сравним с плацебо, се считат за успокоителен. Въпреки това предоставените проучвания във връзка с липсата на риск за селектиране на антибиотична резистентност сред нормалната микрофлора не са счестени за напълно убедителни поради ограничения в използваните методи. Вследствие на това СНМР изисква от заявителя готовност да осъществи подходящо постмаркетингово проучване, за да изясни допълнително риска от поява на резистентност в интестиналната микрофлора и в микрофлората на горните дихателни пътища, свързана с продължителната употреба на Огасеа. Обхватът, планът и крайните точки трябва да са в съответствие с подобни изпитвания, публикувани в литературата, а протоколът за проучването трябва да бъде ратифициран и предоставен на националните компетентни органи на съответната държава-членка в рамките на три месеца от одобрението. Заявителят трябва да завърши проучването и да подаде доклад в рамките на разумен период от време (напр. 2 години) от датата на одобрение. Заявителят е помолен също да промени кратката характеристика на продукта (КХП) за Огасеа в точки 4.4 и 5.1 поради липсата на опит при пациенти с очна розацея в съответствие с одобрената проверена информация за продукта.

При оценяването на съотношението полза/риск за Огасеа се взема предвид настоящата ситуация, характеризираща се с ограничени възможности за лечение на розацея, както и фактът, че се очаква Огасеа да предостави алтернатива на международните указания, препоръчващи прилагане на доксициклин (или други тетрациклинови производни) извън показанията за лечение на розацея със свързаното намаляване на риска от нежелани реакции. Поради това СНМР счита, че ползите от пускането на пазара на системно лекарство като Огасеа с настоящото показание са по-големи от риска от потенциални вредни реакции, свързани с развитието на резистентност, и следователно счита съотношението полза/риск за положително.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА В КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че

- СНМР счита ефикасността на Огасеа за намаляване на папулопустуларните лезии при възрастни пациенти с лицева розацея за достатъчно демонстрирана,

- СНМР счита, че Огасеа се понася добре и е удовлетворен от профила за безопасност при приемане на задължението да се извърши постмаркетингово проучване, както е описано в Приложение IV, и да се преработи кратката характеристика на продукта (КХП), както е описано в Приложение III,

- СНМР счита, че ползите от пускането на пазара на системно лекарство като Огасеа по настоящото показание са по-големи от риска от потенциални вредни ефекти, свързани с развитието на резистентност, и затова счита съотношението полза/риск за положително,

СНМР препоръчва да се издадат разрешения за употреба, за които в Приложение III са поместени кратка характеристика на продукта (КХП), означения върху опаковката и листовката за Огасеа. Условието на разрешението за употреба са поместени в Приложение IV.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 40 mg доксициклин (*doxycycline*) (като монохидрат).

Помощно вещество: Всяка твърда капсула съдържа 102 – 150 mg захароза

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с модифицирано освобождаване

Бежова капсула, размер № 2 с отпечатано “CGPI 40”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ORACEA е показан за намаляване на папулопустулозните лезии при възрастни пациенти с фациална розацея.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително и хора в старческа възраст:

Дневната доза е 40 mg (1 капсула). Капсулата трябва да се приема сутрин с достатъчно количество вода, за да се намали рискът от възпаление и улцерации на хранопровода (вж. точка 4.4).

Състоянието на пациентите трябва да се оцени след 6 седмици и ако не се наблюдава ефект, трябва да се обмисли прекратяване на лечението. При клинични изпитвания, пациентите са лекувани в продължение на 16 седмици. След прекъсване, лезиите имат тенденция да се появяват отново след 4 седмици в периода на проследяване. Поради това се препоръчва състоянието на пациентите да се оценява 4 седмици след спиране на лечението.

Бъбречно увреждане

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

ORACEA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или приемащи потенциално хепатотоксични лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Деца и юноши

Доксициклинът е противопоказан при деца под 12 години (вж. точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към други тетрациклини или към някои от помощните вещества.

Кърмачета и деца на възраст до 12 години.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

При пациенти, за които се знае или се подозира, че имат ахлорхидрия, или са прекарвали операция за скъсяване или изключване на дуоденума, не трябва да се назначава доксициклин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ORACEA съдържа доксициклин под форма, предназначена да достигне плазмени нива под антимикробния праг. ORACEA не трябва да се използва за лечение на инфекции, причинени от организми, които са чувствителни (или се подозира, че са чувствителни) към доксициклин.

Твърдите лекарствени форми на тетрациклините могат да причинят възпаление и улцерации на хранопровода. За да се избегнат възпалението и улцерациите на хранопровода трябва да се приема достатъчно количество течност (вода) с този лекарствен продукт (вж. точка 4.2). ORACEA трябва да се поглъща с изправен гръб в седящо или стоящо положение.

Докато по време на клиничните проучвания с ORACEA не е установен свръхрастеж на опортюнистични микроорганизми като гъбички, терапията с по-високи дози тетрациклини може да причини свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъбички. Въпреки че това не е наблюдавано при клинични проучвания с ORACEA, употребата на по-високи дози тетрациклини може да повиши честотата на вагиналната кандидиоза. ORACEA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за предразположение към свръхрастеж на кандида. Ако се подозира суперинфекция, трябва да се предприемат подходящи мерки, включително обмисляне на прекъсването на ORACEA.

Лечението с по-високи дози тетрациклини е свързано с появата на резистентни чревни бактерии като ентерококи и ентеробактерии. Въпреки, че по време на клиничните проучвания с ниски дози доксициклин (40 mg/ден) това не е наблюдавано, рискът от развитие на резистентност в нормалната микрофлора не може да се изключи при пациенти, лекувани с ORACEA.

Кръвните нива на доксициклин при пациенти, лекувани с ORACEA са по-ниски, отколкото при тези, лекувани с конвенционалните антимикробни форми на доксициклин. Въпреки това, тъй като няма данни в подкрепа на безопасността при чернодробно увреждане при такава ниска доза, ORACEA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или при тези, приемащи потенциално хепатотоксични лекарствени продукти. Антианаболното действие на тетрациклините може да причини повишение на BUN. Проучванията досега показват, че това не настъпва при употребата на доксициклин при пациенти с увредена бъбречна функция.

Повишено внимание трябва да се обърне при лечението на пациенти с миастения гравис, при които може да има риск от влошаване на състоянието.

Всички пациенти, приемащи доксициклин, включително ORACEA, трябва да бъдат съветвани да избягват прекомерна слънчева светлина или изкуствена ултравиолетова светлина, докато приемат доксициклин и да прекъснат терапията, ако настъпи фототоксичност (например кожен обрив и т.н.). Трябва да се има пред вид употребата на слънцезащитен екран и слънцезащитен блокатор. Лечението трябва да се прекрати при поява на първия признак на фоточувствителност.

Както при употребата на всички антимикуробни лекарства като цяло, при лечението с доксициклин има риск от развитието на псевдомембранозен колит. В случай на поява на диария при лечението с ORACEA, трябва да се има предвид възможността за псевдомембранозен колит и да се започне подходящо лечение. Това може да включва прекъсване на доксициклина и започване на специфична антибиотична терапия. При това положение не трябва да се прилагат средства, които потискат перисталтиката.

ORACEA не трябва да се употребява при пациенти с очни прояви на розацея (като очна розацея и/или блефарит/мейбомианит), тъй като има ограничени данни за ефикасността и безопасността при тази популация. Ако тези прояви се появят по време на курса на лечението, Oraceea трябва да се спре и пациентът да се насочи към офталмолог.

При хора, употребата на тетрациклини по време на развитието на зъбите може да причини трайно оцветяване на зъбите (жълтосивокафяво). Тази реакция е по-честа при продължителна употреба на лекарствения продукт, но е наблюдавана след многократни краткотрайни курсове. Съобщена е също хипоплазия на емайла. Както и при други тетрациклини, доксициклинът образува стабилен калциев комплекс във всяка костообразуваща тъкан. Намаление на растежа на фибулата е наблюдавано при недоносени деца, на които е даван перорално тетрациклин в дози от 25 mg/kg всеки 6 часа. Посочва се, че тази реакция е обратима след спиране на лекарството.

В случай на тежка остра реакция на свръхчувствителност (например анафилаксия), лечението с ORACEA трябва да се спре веднага и да се предприемат обичайните спешни мерки (например прилагане на противохистаминови препарати, кортикостероиди, симпатикомиметици и изкуствено дишане, ако е необходимо).

Пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръките по-долу във връзка с потенциалните взаимодействия между доксициклин и други лекарствени продукти, са основани на опита с по-големи дози, обикновено използвани в антимикуробните форми на доксициклин, отколкото с ORACEA. Независимо от това, понастоящем, не съществуват достатъчно убедителни данни, че описаните взаимодействия при по-високи дози доксициклин няма да настъпят при ORACEA.

Взаимодействия, които засягат доксициклин:

Абсорбцията на доксициклин от гастроинтестиналния тракт може да бъде потисната от би- или три-валентни йони като алуминий, цинк, калций (които се намират например в млякото, млечните продукти и съдържащите калций плодови сокове), магнезий (който се намира например в антиацидите) или йонни препарати, активен въглен, холестирамин, хелати на бисмута и сукралфат. Поради това, подобни лекарства или храни трябва да се приемат след период от 2 до 3 часа след поглъщането на доксициклин.

Лекарства, които повишават стомашното рН могат да намалят абсорбцията на доксициклин и трябва да се приемат най-малко 2 часа след доксициклин.

Квинаприл може да намали абсорбцията на доксициклин, поради високото съдържание на магнезий в таблетките квинаприл.

Рифампицин, барбитурати, карбамазепин, дифенилхидантоин, примидон, фенитоин и хроничен алкохолизъм могат да ускорят разграждането на доксициклина, поради индукция на ензими в черния дроб като по този начин намаляват неговия полуживот. В резултат на това могат да се получат субтерапевтични концентрации на доксициклин.

Съобщено е, че едновременната употреба с циклоспорин намалява полуживота на доксициклин.

Взаимодействия, което засягат други лекарствени продукти:

Едновременна употреба, която не се препоръчва:

Когато доксициклина се приема кратко преди, по време или след курсове на изотретиноин, има възможност за потенциране между лекарствата, което да причини обратимо повишение на налягането във вътречерепната кухина (*pseudotumour cerebri*). Поради това трябва да се избягва едновременната употреба.

Бактериостатичните лекарства, включително доксициклин, могат да взаимодействат с бактерицидното действие на пеницилина и бета-лактамните антибиотици. Поради това не се препоръчва употребата на доксициклин и бета-лактамни антибиотици в комбинация.

Други взаимодействия:

Съобщено е, че тетрациклини и метоксифлуран, използвани в комбинация, са довели до фатална бъбречна токсичност.

Показано е, че доксициклин засилва хипогликемичния ефект на сулфанилурейните перорални противодиабетни средства. Ако се приложи в комбинация с тези лекарствени продукти, трябва да се следят нивата на кръвната захар и ако е необходимо, да се намалят дозите на сулфанилурейните препарати.

Показано е, че доксициклин потиска плазмената активност на протромбина и по този начин засилва ефекта на кумариновите антикоагулантите. Ако се приложи в комбинация с тези средства, трябва да се следят показателите на коагулация, включително INR (International Normalized Ratio) и ако е необходимо да се намалят дозите на антикоагулантните лекарствени продукти. Трябва да се има пред вид възможността за повишен риск от случаи на кървене.

Едновременната употреба на тетрациклин с перорални контрацептивни средства в няколко случая е довела до внезапен кръвоизлив или бременност.

4.6 Бременност и кърмене

Експерименталните проучвания при животни не показват наличие на тератогенен ефект. При хора, употребата на тетрациклини по време на ограничен брой бременности, досега, не показва никакви специфични малформации.

Приложението на тетрациклини по време на втория и третия триместър води до трайно оцветяване на млечните зъби на децата. В резултат на това, доксициклинът е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Ниски нива на тетрациклини се отделят в млякото на кърмещи жени. Доксициклин може да се използва при майки кърмачки само за кратък период. Продължителната употреба на доксициклин може да доведе до значителна абсорбция при кърмачето и поради това не се препоръчва, тъй като има теоретичен риск за оцветяване на зъбите и намален костен растеж при кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Доксициклин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При основни плацебо контролирани проучвания с ORACEA при розацея, 269 пациенти са лекувани с ORACEA 40 mg един път дневно и 268 пациенти са лекувани с плацебо в продължение на 16 седмици. Като цяло, нежеланите гастроинтестинални лекарствени реакции настъпват при по-голям процент от пациентите на ORACEA (13,4%), отколкото на плацебо (8,6%). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с ORACEA, т.е. тези, които настъпват с честота $\geq 3\%$ при ORACEA и с честота най-малко 1% по-висока, отколкото при плацебо, са назофарингит, диария и хипертония.

В таблицата по-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции при ORACEA по време на основните клинични изпитвания, т.е. нежелани лекарствени реакции, при които честотата при ORACEA е по-голяма от честотата при плацебо ($\geq 1\%$).

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени за тетрациклиновите антибиотици като клас са изброени в следващата таблица. Използваните категории за честота са:

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Много редки: $< 1/10\,000$

Нежелани лекарствени реакции ^a при ORACEA в основни плацебо контролирани проучвания при розацея:

Системо-органна класификация по MedDRA	Чести: Честота $\geq 1/100$, $< 1/10$
Инфекции и инфестации	Назофарингит Синузит Гъбична инфекция
Психични нарушения	Тревожност
Нарушения на нервната система	Синусово главоболие
Съдови нарушения	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Диария Горна коремна болка Сухота в устата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка
Изследвания	Повишени ASAT Повишено кръвно налягане Повишена кръвна LDH Повишена кръвна глюкоза

^a Определени като нежелани лекарствени реакции, при които честотата при ORACEA е по-висока отколкото при плацебо (най-малко с 1%)

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи тетрациклини:

Инфекции и инфестации:

Много редки: Аногенитална кандидиаза

Нарушения на кръвта и лимфна система:

Редки: Тромбоцитопения, неутропения, еозинофилия

Много редки: Хемолитична анемия

Нарушения на имунната система:

Редки: Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия

Има съобщения за: Анафилактоидна пурпура

Нарушения на ендокринната система:

Много редки: Кафявочерно микроскопско оцветяване на тироидната тъкан е съобщено при продължителна употреба на тетрациклини. Тироидната функция е нормална.

Нарушения на нервната система:

Редки: Доброкачествена интракраниална хипертония

Много редки: Изпъкнала фонтанела при кърмачета

Лечението трябва да се прекъсне, ако има данни за развитие на повишено интракраниално налягане. Тези състояния изчезват бързо, когато се спре лекарството.

Сърдечни нарушения:

Редки: Перикардит

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: Гадене, повръщане, диария, анорексия

Много редки: Глосит, дисфагия, ентероколит. Езофагит и улцерации на хранопровода са съобщени най-често при пациенти, които са го приемали под формата на хиклат в капсули. Повечето от тези пациенти са приемали лекарството точно преди лягане.

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: Хепатотоксичност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: Макулопапулозни и еритемни обриви, кожна фоточувствителност, уртикария

Много редки: Ексфолиативен дерматит, ангионевротичен едем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много редки: Влошаване на системния лупус еритематодес

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Редки: Повишена кръвна урея.

Има по-малка вероятност типичните нежелани лекарствени реакции за класа на тетрациклините да настъпят при ORACEA, поради намалената дозировка и относително ниските плазмени нива. Независимо от това, лекарят трябва винаги да си дава сметка за възможността от поява на нежелани лекарствени реакции и съответно трябва да наблюдава пациентите.

4.9 Предозиране

Симптоми:

Понастоящем няма описана значима остра токсичност в случай на еднократен перорален прием на многократно по-големи от терапевтичните дози доксициклин. В случай на предозиране, обаче, има опасност от паренхимно чернодробно и бъбречно увреждане и панкреатит.

Лечение:

Обичайната доза ORACEA е по-малка от половината от обичайните дози доксициклин, използвани за антимикробна терапия. Поради това лекарите трябва винаги да си дават сметка, че в много случаи има вероятност предозирането да доведе до кръвни концентрации на доксициклин, които са в терапевтичните граници за антимикробно лечение, за които има обширно количество данни в подкрепа на безопасността на лекарството. В тези случаи се препоръчва наблюдение. В случай на значително предозиране, доксициклиновата терапия трябва да се спре незабавно и да се предприемат необходимите симптоматични мерки.

Интестиналната абсорбция на неабсорбирания доксициклин трябва да се минимизира чрез прилагане на антиациди, съдържащи магнезиеви или калциеви соли, за получаване на хелатен комплекс с доксициклина, който не се абсорбира. Трябва да се обмисли стомашен лаваж.

Диализата не променя полуживота на серумния доксициклин и поради това не би била от полза при лечението на случаите на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба, Тетрациклин, АТС код: J01AA02.

Механизъм на действие: Патофизиологията на инфламаторните лезии при розацея е отчасти проява на процес, осъществен с участието на неутрофилите. Доказано е, че доксициклинът потиска активността на неутрофилите и няколко проинфламаторни реакции, включително тези, свързани с фосфолипаза A_2 , ендогенен азотен окис и интерлевкин-6. Клиничното значение на тези находки не е известно.

Плазмената концентрация на доксициклин след прилагане на ORACEA е доста под нивото, необходимо за потискане на микроорганизмите, които са най-често свързани с бактериалните болести.

Микробиологични проучвания *in vivo*, при които е използвана подобна експозиция на активното вещество в продължение на 6 до 18 месеца, не са показали никакъв ефект върху проби от преобладаващата бактериална флора в устната кухина, кожата, стомашно-чревния тракт и влагалището. Независимо от това, не може да се изключи, че продължителната употреба на Огасеа може да доведе до поява на резистентни чревни бактерии като ентеробактерии и ентерококи, както и до увеличение на гените на резистентност.

ORACEA е оценяван в две основни, рандомизирани, двойно-слепи, контролирани с плацебо, 16-седмични проучвания на 537 пациенти с розацея (10 до 40 папули и пустули и два или няколко нодула). При двете проучвания, средното намаление на общия брой на инфламаторните лезии е значително по-голям в групата с ORACEA, отколкото в групата с плацебо:

Средна промяна в общия брой на инфламаторните лезии от изходна стойност до Седмица 16:

	Проучване 1		Проучване 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Плацебо (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Плацебо (N = 144)
Средна (SD) промяна от изходната стойност	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Средна междугрупова разлика (95% доверителен интервал)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-стойност ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p-стойност за разлика в лечението при промяна от изходната стойност (ANOVA)

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Доксициклинът се абсорбира почти напълно след перорално приложение. След перорално приложение на ORACEA, средният пик на плазмените концентрации е 510 ng/mL след еднократна доза и 600 ng/mL в стационарно състояние (Ден 7). Пиковите плазмени нива се достигат обикновено 2 до 3 часа след приложението. Едновременното прилагане на богата на мазнини и белтъчини храна, която включва млечни продукти, намалява бионаличността (AUC) на доксициклин от ORACEA с около 20% и намалява пиковото плазмено ниво с 43%.

Разпределение, метаболизъм и елиминиране:

Доксициклин се свързва повече от 90% с плазмените протеини и има привиден обем на разпределение 50 L. Главните метаболитни пътища на доксициклин не са установени, но ензимните индуктори намаляват полуживота на доксициклин.

Доксициклин се екскретира в урината и фекалиите като непроменено активно вещество. Между 40% и 60% от приложената доза може да се отбие в урината до 92 часа и приблизително 30% във фекалиите. Терминалният елиминационен полуживот на доксициклин след приложение на ORACEA е приблизително 21 h след еднократна доза и приблизително 23 h в стационарно състояние.

Фармакокинетика при специални популации:

Полуживотът на доксициклин не е особено променен при пациенти с тежко увредена бъбречна функция. Доксициклин не се елиминира в значителна степен по време на хемодиализа.

Няма информация за фармакокинетиката на доксициклин при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при проучвания с многократно прилагане при животни, включват хиперпигментация на щитовидната жлеза и тубулна дегенерация на бъбреците. Тези ефекти са наблюдавани при нива на експозиция от 1,5 до 2 пъти по-високи от тези, наблюдавани при хора, на които е приложен ORACEA в препоръчаната доза.

Клиничното значение на тези находки не е известно.

Доксициклин не показва мутагенна активност нито убедителни данни за кластогенна активност. При проучване за карциногенност при плъхове са установени повишен брой доброкачествени тумори на млечната жлеза (фиброаденом), матката (полип) и щитовидната жлеза (С-клетъчен аденом) при женските.

При плъхове, дози от 50 mg/kg/ден доксициклин причиняват намаление на скоростта на спермата, но не засягат мъжкия или женски фертилитет, нито морфологията на спермата. При тази доза, системната експозиция, получена при плъховете е вероятно 4 пъти по-висока, от тази наблюдавана при хора, приемащи препоръчаната доза ORACEA. При дози над 50 mg/kg/ден фертилитетът и репродуктивната способност се повлияват неблагоприятно при плъхове. Проучването на пери/постнаталната токсичност при плъхове не показва значителни ефекти при дози, съответни на терапевтичните. Известно е, че доксициклинът преминава през плацентата и литературните данни показват, че тетрациклините могат да имат токсични ефекти върху развиващия се фетус.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на капсулата

Желатин
Черен железен оксид
Червен железен оксид
Жълт железен оксид
Титанов диоксид

Печатни мастила

Шеллак
Пропиленгликол
Черен железен оксид
Индигокармин алуминиев лак
Алура червено АС алуминиев лак
Брилянтно синьо FCF алуминиев лак
D & C жълто № 10 алуминиев лак
Опакод черен S-1-8115
Опакод черен S-1-8114

Капсулно съдържимо

Хипромелоза
Съполимер на метакрилова киселина– етилакрилат (1:1)
Триетилов цитрат
Талк
Опадрай бежов YS-1-17274-A (хипромелоза 3сР/6сР, титанов диоксид, макрогол 400, жълт железен оксид, червен железен оксид, полисорбат 80)
Захарни сфери (царевично нишесте, захароза)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиев/PVC/Aclar блистер

Вид на опаковката: 56 капсули в 4 блистера по 14 капсули

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване
Доксициклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 40 mg доксициклин (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също и захароза.
За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 твърди капсули с модифицирано освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Поглъщайте капсулата цяла, недейте да я мачкате или дъвчете. Приемайте я с вода.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ АЛУМИНИЕВ /PVC/ACIAR БЛИСТЕР
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано
освобождаване
Доксициклин

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

ORACEA 40 mg твърди капсули
с модифицирано освобождаване
Доксициклин (Doxycycline)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите, като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява ORACEA и за какво се използва
2. Преди да приемете ORACEA
3. Как да приемате ORACEA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ORACEA
6. Допълнителна информация

1 КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ORACEA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

ORACEA е лекарство за употреба при възрастни за намаляване на пъпките или червените подутина на лицето, причинени от заболяване, наречено розацея.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ORACEA

Не приемайте ORACEA:

- ако сте алергични (свързчувствителни) към някое лекарство от групата на тетрациклините, включително доксаиклин или миноциклин, или към някоя от останалите съставки на ORACEA (вижте точка 6.)
- ако сте бременна, ORACEA не трябва да се използва от 4-тия месец, тъй като може да увреди нероденото дете. Ако подозирате или установите, че сте бременна, докато приемате ORACEA, свържете се незабавно с Вашия лекар.
- ако имате заболяване, което причинява липса на киселина в стомаха (ахлорхидрия) или сте претърпели операция на горната част на червата (наречена дуоденум).

ORACEA не трябва да се приема от кърмачета или деца на възраст под 12 години, тъй като може да причини трайно оцветяване на зъбите или проблеми с развитието на зъбите.

Обърнете специално внимание при употребата на ORACEA

Информирайте Вашия лекар

- ако имате заболяване на черния дроб
- ако имате анамнеза за предразположение към свръхрастеж на кандида или в момента страдате от орална или вагинална дрождна или гъбична инфекция
- ако страдате от болест на мускулите, наречена миастения гравис
- ако страдате от колит
- ако страдате от възпаление или разязвяване на хранопровода
- ако имате този вид розацея, който засяга очите

- ако излагате кожата си на силна слънчева или изкуствена слънчева светлина, тъй като при някои хора, приемащи доксициклин, може да настъпи по-тежко слънчево изгаряне. Трябва да помислите за използването слънцезащитен екран или слънцезащитен блокер, за да се намали опасността от слънчево изгаряне и трябва да спрете употребата на ORACEA, ако кожата Ви изгори от слънцето.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

ORACEA и някои други лекарства може да не действат правилно, ако се приемат заедно.

Кажете на Вашия лекар за лекарствата, които приемате или възнамерявате да приемете, докато приемате ORACEA.

- ORACEA не трябва да се приема едновременно с лекарството изотретиноин, поради опасността от повишено налягане в мозъка. Изотретиноин се назначава при пациенти с тежък случай на акне.
- Не приемайте антиациди, мултивитаминови или други препарати, които съдържат калций (като мляко, млечни продукти и плодови сокове, съдържащи калций), алуминий, магнезий (включително таблетки квинаприл, които се приемат за високо кръвно налягане), желязо или бисмут, или холестирамин, активен въглен или сукралфат, 2 до 3 часа след приема на ORACEA. Тези лекарства могат да намалят ефективността на ORACEA, ако се приемат едновременно.
- Други лекарства за язва или киселини също могат да намалят ефективността на ORACEA и не трябва да се приемат най-малко 2 часа след ORACEA.
- Ако приемате антикоагуланти, може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата на антикоагуланта.
- Ако приемате някои лекарства за диабет, може да е необходимо Вашият лекар да провери дали трябва да се промени дозата на лекарството за диабет.
- Възможно е ORACEA да намали ефективността на пероралните контрацептивни средства, което да доведе до бременност.
- ORACEA може да направи някои антибиотици, включително пеницилин, по-малко ефективни.
- Приемът на барбитурати (таблетки за сън или обезболяващи с кратко действие), рифампицин (при туберкулоза), карбамазепин (при епилепсия), дифенилхидантоин и фенитоин (при припадъци), примидон (против гърчове) или циклоспорин (при трансплантация на орган) може да намали времето, през което ORACEA остава активен във Вашия организъм.
- Употребата на ORACEA със средството за обща упойка, метоксифлуоран, може да причини сериозно увреждане на бъбреците.

Прием на ORACEA с храни и напитки

Винаги приемайте ORACEA с достатъчно количество вода, за да погълнете капсулата, тъй като това намалява риска от възпаление или язва на гърлото или хранопровода.

Не приемайте мляко или млечни продукти едновременно с ORACEA, тъй като тези продукти съдържат калций, който може да намали ефективността на ORACEA. Изчакайте 2 до 3 часа след дневната доза ORACEA, преди да пиете или ядете млечни продукти.

Бременност и кърмене

ORACEA не трябва да се употребява *по време на бременност, тъй като може да причини трайно оцветяване на зъбите на нероденото дете.*

ORACEA не трябва да се употребява за продължителни периоди от време от майки кърмачки, тъй като може да причини оцветяване на зъбите и забавен растеж на костите на кърмачето.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

ORACEA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на ORACEA

ORACEA съдържа захар (захароза). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои видове захари, свържете се с лекаря преди да приемете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ORACEA

Винаги приемайте ORACEA точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да приемате една капсула ORACEA сутрин всеки ден. Погълнете капсулата цяла без да я дъвчете.

Трябва да приемате ORACEA с пълна чаша вода в седнало или изправено положение, за да се избегне дразнене на гърлото.

Ако сте приели повече от необходимата доза ORACEA

Ако сте приели повече от необходимата доза ORACEA, има опасност от увреждане на черния дроб, бъбреците или панкреаса.

Ако сте приели повече капсули ORACEA, отколкото е необходимо, потърсете незабавно съвет от Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете ORACEA

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата капсула.

Ако сте спрели приема на ORACEA

Трябва да продължите да приемате ORACEA, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, ORACEA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции

Следните нежелани реакции могат да настъпят често (засягат 1 до 10 потребители на 100) по време на лечение с ORACEA:

- Възпаление на носа и гърлото
- Възпаление на синусите
- Гъбична инфекция
- Тревожност
- Синусово главоболие
- Високо или повишено кръвно налягане
- Диария
- Болка в горната част на корема
- Сухота в устата
- Болка в гърба

- Болка
- Промени в някои изследвания на кръвта (количество на кръвната захар или тестове за чернодробна функция).

Редки нежелани реакции

Следните нежелани реакции могат да настъпят рядко (засягат 1 до 10 потребители на 10 000) по време на лечението с този клас лекарства, към който принадлежи ORACEA (тетрациклини):

- Обща алергична реакция (свръхчувствителност) *
- Промени в броя и вида на някои кръвни клетки
- Повишено налягане в мозъка
- Възпаление на обвивката на сърцето
- Гадене, повръщане, анорексия
- Увреждане на черния дроб
- Кожни обриви или копривна треска
- Абнормна реакция на кожата към слънчева светлина
- Повишено ниво на уреята в кръвта

Много редки нежелани реакции

Следните нежелани реакции могат да настъпят много рядко (засягат по-малко от 1 потребител на 10 000) по време на лечението с този клас лекарства, към който принадлежи ORACEA (тетрациклини):

- Алергична реакция, която причинява подуване на очите, устните или езика*
- Гъбична инфекция около ануса и гениталиите
- Увреждане на червените кръвни клетки (хемолитична анемия)
- Възпаление на езика
- Затруднение при гълтане
- Възпаление на червата
- Възпаление или разязвяване на хранопровода
- Възпаление на кожата, което причинява лющене
- Влошаване на болестта на имунната система, позната като системен лупус еритематодес (SLE)

* Обадете се веднага на Вашия лекар или отидете в отделението за спешна помощ, ако получите нежелани реакции като подуване на лицето, устните, езика и гърлото, задух, копривна треска или сърбеж на кожата и очите, или сърцебиене (палпитации) и чувство на отмяляване. Тези реакции могат да бъдат симптоми на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ORACEA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте ORACEA след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и блистера след Партида No . Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа ORACEA

Активното вещество е доксициклин. Всяка капсула съдържа 40 mg доксициклин (като монохидрат).

Останалите съставки са:

Хипромелоза, съполимер на метакрилова киселина- етил-акрилат (1:1), триетилов цитрат, талк, л Опадрай бежов YS-1-17274-A (хипромелоза 3сР/6сР, титанов диоксид, макрогол 400, жълт железен оксид, червен железен оксид, полисорбат 80), захарни сфери (царевично нишесте, захароза)

Капсули: желатин, черен железен оксид, червен железен оксид, жълт железен оксид, титанов диоксид.

Печатно мастило: шеллак, пропиленгликол, черен железен оксид, индигокармин алуминиев лак, алура червено АС алуминиев лак, брилянтно синьо FCF алуминиев лак, D & C жълто № 10 алуминиев лак, опакод черен S-1-8115 , опакод черен S-1-8114

Как изглежда ORACEA и какво съдържа опаковката

ORACEA е твърда капсула с модифицирано освобождаване.

Тези капсули са бежови на цвят и имат означението “CGPI 40”.

Всяка опаковка съдържа 56 капсули.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail:}>

Производителят отговорен за освобождаване на партидите е:

Cardinal Health UK 417 Ltd, Great Oakley, Corby, Northamptonshire NN18 8HS, Великобритания.

Това лекарство е разрешено за употреба в страните членки на ЕИП под следните имена:

SE - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

UK - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

DE - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

IE - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

AT - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

FI - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

LU - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

NL - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

IT - ORACEA 40 mg твърди капсули с модифицирано освобождаване

Дата на последно одобрение на листовката

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, трябва да гарантират, че притежателите на разрешенията за употреба са изпълнили следните условия:

Заявителят трябва да проведе постмаркетингово микробиологично проучване, за да изясни допълнително риска от поява на резистентност в интестиналната микрофлора и в микрофлората на горните дихателни пътища, свързана с продължителната употреба на Oгасаеа, и да предаде протокол за проучването в рамките на 3 месеца от одобрението. Обхватът, планът и крайните точки трябва да са в съответствие с подобни изпитвания, публикувани в литературата. Заявителят трябва също така да се съгласи да завърши проучването и да подаде доклад в рамките на разумен период от време (напр. 2 години) от датата на одобрение.