

## **PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÉ FORMY, SÍLY LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU,  
CESTA PODÁNÍ, ŽADATEL(É) V ČLENSKÝCH STÁTECH**

| <u>Členský stát</u> | <u>Držitel rozhodnutí o registraci</u> | <u>Žadatel</u>                                        | <u>Smyšlený název</u> | <u>Síla</u> | <u>Léková forma</u>                      | <u>Způsob podání</u> |
|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|------------------------------------------|----------------------|
| Rakousko            |                                        | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA                | 40 mg       | Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním      | Perorální podání     |
| Finsko              |                                        | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA                | 40 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |
| <u>Německo</u>      |                                        | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA                | 40 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |
| Irsko               |                                        | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA <sup>1</sup>   | 40 mg       | Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním      | Perorální podání     |
| <u>Itálie</u>       |                                        | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA                | 40 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |
| Lucembursko         |                                        | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA                | 40 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |
| <u>Nizozemsko</u>   |                                        | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA <sup>2</sup>   | 40 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |
| <u>Švédsko</u>      |                                        | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA                | 40 mg       | Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním      | Perorální podání     |

<sup>1</sup> Schválení jména se očekává

<sup>2</sup> Schválení jména se očekává

|                   |  |                                                          |        |       |                                             |                  |
|-------------------|--|----------------------------------------------------------|--------|-------|---------------------------------------------|------------------|
| Velká<br>Británie |  | FGK Representative Service<br>GmbH<br>Heimeranstrasse 35 | ORACEA | 40 mg | Tvrdá tobolka s prodlouženým<br>uvolňováním | Perorální podání |
|-------------------|--|----------------------------------------------------------|--------|-------|---------------------------------------------|------------------|

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ  
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH  
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU ORACEA

Růžovka (rosacea) je dobře rozpoznatelné chronické onemocnění kůže, často s typickými remisemi a exacerbacemi, které postihuje především oblast obličeje a způsobuje kromě fyzických obtíží závažné psychické problémy. Cílem léčby růžovky je především zmírnění papulopustulózních lézí vzhledem k tomu, že erytém a teleangiektazii, spojené s onemocněním, je obtížné zmírnit. Jediná léčba, která je v současné době obecně schválená v EU, je lokální s užitím metronidazolu nebo kyseliny azelainové, které vyžadují aplikaci dvakrát denně a mohou vyvolat lokální nežádoucí účinky, jakými jsou podráždění pokožky nebo celkové zhoršení onemocnění. Doxycyklin, obvykle v dávce 100–200 mg denně, byl s dobře prokázaným bezpečnostním profilem v klinické praxi široce užíván při léčbě různých infekčních chorob po dobu více než 25 let. Na základě několika mezinárodních pokynů je doxycyklin také všeobecně doporučován pro léčbu růžovky, ale je schválen pouze v několika zemích EU; proto je užívání doxycyklinu mimo schválené indikace široce předepisováno v klinické praxi pro dlouhodobou léčbu (trvající měsíce až několik let) *acne vulgaris* s obecně vyšším dávkováním (100 mg denně), než je navržené dávkování přípravku Oracea (40 mg denně). To pravděpodobně vede ke zvýšenému riziku nežádoucích reakcí, jako je např. vytvoření rezistence symbiotické mikrobioty. Proto současná žádost týkající se přípravku Oracea (doxycyklin 40mg tablety) není žádostí pro novou chemickou látku, ale usiluje o vytvoření přípravku určeného k podání ústy jednou denně, který by vytvářel rovnovážný stav plazmatické koncentrace doxycyklinu na protizánětlivé úrovni, nikoliv na úrovni antimikrobiální.

Záležitost byla postoupena Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který vznesl mnoho otázek v seznamu otázek a seznamu nevyřešených otázek, na které se měl žadatel zaměřit.

Výbor CHMP byl toho názoru, že bezpečnost doxycyklinu (100–200 mg denně) byla stanovena během klinického používání trvajícího mnoho desetiletí, což je opět ujištěním o snášenlivosti nižších dávek přípravku Oracea. V klinických studiích nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky spojené s léčbou a snášenlivost přípravku se zdá být nezávislá na pohlaví, věku nebo závažnosti onemocnění. V porovnání s vyššími antimikrobiálními dávkami doxycyklinu, které mohou vést k vytvoření rezistence a přemnožení oportunních bakterií, potvrzuje zkušenost z dlouhodobých klinických studií s doxycyklinem 40 mg/den dobrou snášenlivost doxycyklinu podávaného v takových dávkách během prodloužené léčby. Ze zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh nevyplynuly žádné obavy spojené s bezpečností. Celkově se odhaduje, že od schválení bylo do listopadu 2007 vydáno v USA více než 400 000 předpisů na přípravek Oracea, a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nevyplynuly žádné nové obavy týkající se bezpečnosti přípravku.

Co se týče účinnosti, prokázal žadatel klinickou účinnost přípravku Oracea užívaného v monoterapii pro zmírnění počtu papulopustulózních lézí prostřednictvím dvou dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studií fáze III, které zahrnovaly více než 530 pacientů. V obou studiích se prokázala významně vyšší kvalita přípravku Oracea v porovnání s placebem. Protože nebyly provedeny žádné formální studie zaměřené na přesnou reakci na dávku, byly ke zjištění existence vztahu mezi dávkou a účinností přípravku analyzovány údaje ze studie fáze III. Žadatel došel k závěru, že vyšší dávky v mg/kg vedly k vyšším plazmatickým koncentracím, ale nikoli ke zvýšení klinické účinnosti a že protizánětlivá dávka doxycyklinu (40mg přípravek) prokázala nejvyšší protizánětlivou účinnost při léčbě růžovky. Navíc předběžné výsledky studie porovnávající přípravek Oracea (40 mg doxycyklinu) se 100 mg doxycyklinu podávaných denně (oba v kombinaci s lokálním podáním metronidazolu) nepodporovaly hypotézu o podřadnosti dávkovacího režimu přípravku Oracea. Za předpokladu, že navržená indikace odráží primární výsledný ukazatel v pivotních studiích, je výbor CHMP toho názoru, že účinnost přípravku je skutečně taková, jak bylo prokázáno u momentálně studovaných populací v předložených studiích fáze III.

Žadatel se vyjádřil ke znepokojení nad tím, že nebyly poskytnuty žádné studie se srovnávacími léčivými přípravky tak, že kontrolované klinické studie, ve kterých je použita účinná srovnávací látka,

jako např. doxycyklin (v systémovém podání), nejsou zapotřebí vzhledem k tomu, že program vývoje je v souladu s řadou pokynů Mezinárodní konference o harmonizaci CPMP/ICH/291/95 a CPMP/ICH/135/95, které nevyžadují použití účinné srovnávací látky, a v souladu s pokynem E10 pro výběr kontrolní skupiny v klinické studii (CPMP/ICH/364/96), který podporuje užití placeba v kontrolní skupině jako nejvhodnější podobu studie, pokud je to eticky a prakticky únosné. Žadatel prohlásil, že studie provedené oproti jiným účinným lékům nebyly v případě výrobku Oracea účelné a oprávněné. Navíc existuje velmi málo dobře popsanych srovnávacích léčivých přípravků vzhledem k tomu, že pouze několik zemí EU schválilo doxycyklin pro léčbu růžovky (100 mg denně), což by znamenalo další náročné úkoly při zkoumání dvou neschválených léků (100 mg doxycyklinu a přípravku Oracea) v jedné klinické studii. Byly však provedeny studie ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Oracea v kombinaci s účinným lékem, jako je např. metronidazol, které prokázaly, že přípravek Oracea podávaný jako doplněk k metronidazolu je mnohem kvalitnější v porovnání s metronidazolem samotným a že nebyl nalezen žádný rozdíl v účinnosti mezi nízkou a vysokou dávkou doxycyklinu. Výbor CHMP souhlasil s pokyny Mezinárodní konference o harmonizaci, které určují, že není třeba užít účinnou srovnávací látku, pokud je v kontrolní skupině eticky a prakticky únosné použití placeba. U indikací pro léčbu růžovky definovanými kritérii zahrnutými do studie bylo nutné tato kritéria splnit. Proto výbor CHMP považoval klinickou účinnost přípravku Oracea za dostatečně prokázanou ve dvou placebem kontrolovaných studiích fáze III a považoval tento problém za uzavřený.

S ohledem na riziko vytvoření rezistence žadatel poskytl údaje z několika studií, které ukazují, že dávka 100 mg doxycyklinu jasně vede ke vzniku rezistentních kmenů ústní mikroflóry a mikroflóry ve střevním traktu. Šest studií se věnovalo objevené sporné otázce týkající se nízké dávky doxycyklinu (40 mg denně) a bylo zaměřeno na účinky na mikroflóru, která se nachází ve střevním traktu, pod dásněmi, ve slinách a na pokožce. Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie Walkera a kol., 2005, zkoumala účinek 20mg dávky doxycyklinu a neprokázala žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinou, které byl podáván účinný lék, a skupinou užívající placebo z hlediska výskytu doxycyklin rezistentních nebo multirezistentních bakterií ve vzorcích z vaginy a vzorcích stolice. S ohledem na cílové místo působení doxycyklinu na bakterie žadatel předložil několik publikací, ve kterých je uvedeno, že výsledné koncentrace antibakteriálně účinného léku budou velmi nízké, což povede k velmi malému riziku vytvoření rezistence. Po podání 40 mg doxycyklinu ve formě s upraveným uvolňováním budou maximální vyloučené koncentrace doxycyklinu v rozmezí 0,03–0,16 mg/l pro všechny exkreční mechanismy. Navázání doxycyklinu na plazmatické bílkoviny, epidermální tkáň a výkaly musí být také vzato v potaz vzhledem k tomu, že po ústním podání 40 mg doxycyklinu je antibakteriálně účinná pouze jeho volná frakce (10 %). Žadatel také předložil údaje z 6 placebem kontrolovaných studií provedených na více než 400 pacientech, které neukazovaly po dlouhodobé léčbě (trvající 6 až 18 měsíců) doxycyklinem 40 mg/den žádné známky zvýšení rezistence mikrobiální flóry gastrointestinálního traktu (výkaly), vaginy, pokožky, slin a zubního plaku, což je v souladu s farmakokinetickými výzkumy cílového místa působení. Na základě těchto zjištění je vědecky přijatelné učinit závěr, že účinek nízké dávky doxycyklinu na přirozenou bakteriální flóru, včetně *E. Coli*, enterokoků, stafylokoků a streptokoků, téměř neexistuje a že riziko vytvoření rezistence je zanedbatelné.

Výbor CHMP také uznal, že dostupné studie a farmakokinetické údaje naznačují, že přípravek Oracea (40 mg doxycyklinu denně) vyvolává s menší pravděpodobností vytvoření rezistence u přirozené bakteriální mikroflóry než 100 mg doxycyklinu denně, a proto nepovažuje tuto otázku za hlavní námitku, která by měla znemožnit schválení přípravku. Ačkoliv je hlubší znalost ekologických účinků dlouhodobého podávání nízkých dávek doxycyklinu velmi potřebná a na žadateli se požaduje, aby se zavázal předložit ke schválení protokol pro dobře navrženou klinickou studii po uvedení přípravku na trh, která zkoumá vytvoření rezistence u příslušných bakteriálních kmenů ve střevním traktu a horních cestách dýchacích, a k provedení studie dle schváleného protokolu během 3 měsíců od schválení. Výsledky této studie by měly být poskytnuty k posouzení příslušným vnitrostátním orgánům. Žadatel byl také požádán, aby informace týkající se této otázky zahrnul do částí 4.4 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku.

Výbor CHMP také nakonec uznal obtížnost analýzy různých podskupin růžovky vzhledem k tomu, že se příznaky často mezi různými podtypy onemocnění překrývají, a připustil, že přípravek Oracea je zaměřen na léčbu papul a pustul spíše než na léčbu růžovky jako celku nebo léčbu specifického podtypu onemocnění. Výbor CHMP byl také spokojen s vysvětlením vyloučení kritéria počtu zvětšených uzlin vzhledem k tomu, že o účinku na uzliny se v navržené indikaci nehovoří. Výbor CHMP zvážil, že i přes nedostatek důkazů o příznivém účinku přípravku Oracea na erytém neexistují žádné indikace jakéhokoli rizika zhoršení stavu erytému během léčby tímto přípravkem. Dále byl výbor CHMP toho názoru, že ačkoliv účinnost doxycyklinu podávaného v dávce 40 mg denně nebyla prokázána u pacientů s oční formou růžovky, nenaznačují údaje z literatury spolu s výsledky ze dvou placebem kontrolovaných studií žádné specifické obavy o bezpečnost v této podskupině. Výbor CHMP navrhl úpravu části 4.4 souhrnu údajů o přípravku, aby se minimalizovalo riziko neposkytnutí léčby pacientům s oční formou růžovky. Výbor CHMP také zvážil, že průzkum provedený žadatelem a týkající se papulopustulózních lézí je relevantní a ukazuje, že léze jsou snadno rozpoznatelné a hodnocené dermatology jak z hlediska kvantitativního, tak kvalitativního. Proto byla v současné době navržená indikace považována za klinicky aplikovatelnou a praktickou.

Na závěr se výbor CHMP domnívá, že účinnost přípravku Oracea ve snížení množství papulopustulózních lézí u dospělých pacientů s růžovkou v obličeji byla dostatečně prokázána. Rozsáhlá klinická zkušenost s dlouhodobou léčbou doxycyklinem ve vyšších dávkách (100–200 mg denně) a skutečnost, že všechny studie fáze III naznačují dobrou snášenlivost přípravku Oracea a že bezpečnostní profil tohoto přípravku odpovídá bezpečnostnímu profilu placeba, jsou považovány za uklidňující. Předložené studie týkající se neexistence rizik pro vytvoření antibiotické rezistence u přirozené mikrobiální flóry však nebyly vzhledem k omezením v použitých metodách považovány za zcela přesvědčivé. Následkem toho výbor CHMP požadoval příslib od žadatele, že provede příslušnou studii po uvedení přípravku na trh, aby ozřejmil riziko vytvoření rezistence, která je spojená s dlouhodobým užíváním přípravku Oracea, u bakteriální mikroflóry střevního traktu a horních cest dýchacích. Rozsah, způsob provedení a výsledné ukazatele studie by měly být v souladu s podobnými studiemi, které byly publikovány v odborné literatuře, a protokol studie by měl být schválen a postoupen příslušnému vnitrostátnímu orgánu referenčního členského státu během tří měsíců od schválení. Žadatel by měl dokončit tuto studii a zaslat zprávu během odpovídajícího časového období (např. 2 roky) od data schválení. Žadatel byl také vyzván, aby přepracoval části 4.4 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku Oracea vzhledem k nedostatku zkušeností u pacientů s oční formou růžovky, jak je zakotveno ve schválených revidovaných informacích o přípravku.

Při hodnocení poměru přínosů a rizik přípravku Oracea bylo také vzato v úvahu současné omezené množství léčebných postupů pro růžovku stejně tak jako fakt, že od přípravku Oracea se očekává, že bude alternativou k doporučením mezinárodních směrnic pro použití doxycyklinu (nebo jiných tetracyklinových derivátů) mimo schválené indikace pro léčbu růžovky spolu se sníženým rizikem nežádoucích účinků. Proto je výbor CHMP toho názoru, že přínosy prodeje léku pro systémové použití, jakým je přípravek Oracea, v současných indikacích převyšují rizika možných škodlivých účinků souvisejících s vývojem rezistence, a proto považuje poměr přínosů a rizik za příznivý.

## **ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP se domnívá, že by měla být účinnost přípravku Oracea na zmírnění papulopustulózních lézí u dospělých pacientů s růžovkou v obličeji dostatečně prokázána,
- výbor CHMP je toho názoru, že přípravek Oracea je dobře snášen, a je spokojen s bezpečnostním profilem společně se závazkem provést studii po uvedení přípravku na trh, jak je stanoveno v příloze IV, a revizi souhrnu údajů o přípravku, jak je stanoveno v příloze III,

- výbor CHMP je toho názoru, že přínosy prodeje léku pro systémové použití, jakým je přípravek Oracea, v současných indikacích převyšují rizika možných škodlivých účinků souvisejících s vývojem rezistence, a proto považuje poměr přínosů a rizik za příznivý,

výbor CHMP doporučil, aby bylo uděleno rozhodnutí o registraci přípravku Oracea, na něž se vztahuje souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které jsou uvedeny v příloze III. Podmínky udělení rozhodnutí o registraci jsou vysvětleny v příloze IV.

**PŘÍLOHA III**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,  
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A.SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ORACEA, 40 mg tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 40 mg doxycyclinum (jako monohydrát).

Pomocná látka: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 102 až 150 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním

Béžová tobolka, velikost č. 2, s označením „CGPI 40“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ORACEA je indikován k omezení papulopustulózních lézí u dospělých pacientů trpících rosaceou v obličeji.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí, včetně starších pacientů:

**Denní dávka je 40 mg (1 tobolka). Tobolka se užívá ráno s odpovídajícím množstvím vody, aby se snížilo riziko podráždění a ulcerace jícnu (viz bod 4.4).**

Stav pacientů je zapotřebí posoudit po 6 týdnech a je nutné zvážit zastavení léčby, pokud nebude patrný žádný účinek. V klinických hodnoceních byli pacienti léčeni po dobu 16 týdnů. Po zastavení léčby se u lézí projevovala tendence znovu se objevovat během sledovacího období 4 týdnů. Proto se doporučuje posoudit stav pacientů po 4 týdnech od zastavení léčby.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není zapotřebí žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Přípravek ORACEA by měla být podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce jater nebo pacientům užívajícím potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky (viz bod 4.4).

Děti a dospívající

Podávání doxycyclinu u dětí do 12 let je kontraindikováno (viz 4.3).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita léčivou látku, jiné tetracykliny nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Kojenci a děti do 12 let.

Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

Doxycyklin se nesmí předepisovat pacientům se známou achlorhydrií či s podezřením na ni nebo pacientům, kteří podstoupili chirurgický výkon, při němž dojde k bypassu nebo odstranění duodena.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

**Přípravek ORACEA obsahuje doxycyklin ve formě, která má plasmatické koncentrace záměrně nižší, než je antimikrobiální práh.. Přípravek ORACEA se nesmí používat k léčbě infekcí způsobených organismy vnímavými na doxycyklin (nebo u nichž je na takovou vnímavost podezření).**

Tuhé lékové formy tetracyklinů mohou způsobovat podráždění a ulceraci jícnu. Aby se zabránilo podráždění a ulceraci jícnu, je nutno užívat tento léčivý přípravek s odpovídající tekutinou (vodou) (viz bod 4.2). Přípravek ORACEA je zapotřebí polykat ve vzprámené poloze vsedě nebo ve stoje.

Přestože během klinických studií s přípravkem ORACEA nebyl zaznamenán žádný nadměrný růst oportunních mikroorganismů, jako jsou například kvasinky, léčba tetracykliny ve vyšších dávkách může vést k nadměrnému růstu nevinných mikroorganismů včetně plísní. Použití tetracyklinů ve vyšších dávkách může zvyšovat incidenci vaginální kandidózy, přestože to nebylo v klinických hodnocení s přípravkem ORACEA pozorováno. Přípravek ORACEA by se měl používat opatrně u pacientů s predispozicí ke kandidóze v anamnéze. V případě podezření na superinfekci je nutné přijmout odpovídající opatření a rovněž zvážit vysazení přípravku ORACEA.

Léčba vyššími dávkami tetracyklinů je spojována s náhlým nástupem rezistentních intestinálních bakterií, jako jsou enterokoky a enterobakterie. Riziko vzniku rezistence v normální mikroflóře nelze vyloučit u pacientů léčených přípravkem ORACEA, přestože rezistence nebyla pozorována během klinických studií s nízkou dávkou doxycyklinu (40 mg/den).

Hladiny doxycyklinu v krvi u pacientů léčených přípravkem ORACEA jsou nižší než u pacientů léčených konvenčními antimikrobiálními preparáty doxycyklinu. Nejsou však k dispozici žádné údaje na podporu bezpečnosti při poruše funkce jater u této nízké dávky, a proto je zapotřebí podávat přípravek ORACEA s opatrností u pacientů trpících poruchou funkce jater nebo u pacientů užívajících potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky. Antianabolické působení tetracyklinů může způsobit zvýšení koncentrace močovinového dusíku v krvi. Zatím provedené studie naznačují, že k tomu nedochází při použití doxycyklinu u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Při léčbě pacientů trpících myastenii gravis, kterým může hrozit zhoršení jejich zdravotního stavu, je zapotřebí postupovat opatrně.

Všechny pacienty užívající doxycyklin, včetně přípravku ORACEA, je nutno upozornit na to, aby se vyvarovali nadměrnému působení slunečního záření nebo umělého ultrafialového světla během užívání doxycyklinu a aby léčbu přerušili, pokud se projeví fototoxicita (např. kožní erupce). Je třeba zvážit použití opalovacího krému nebo ochrany proti slunci. Při první známce fotosenzitivity je nutné léčbu ukončit.

Stejně jako při užívání antimikrobiálních léčivých přípravků obecně je zde možné riziko rozvoje pseudomembránové kolitidy při léčbě doxycyklinem. Jestliže se během léčby přípravkem ORACEA objeví průjem, je zapotřebí zvážit možnost vzniku pseudomembránové kolitidy a zahájit vhodnou

léčbu. Ta může zahrnovat i vysazení doxycyklinu a nasazení specifické léčby antibiotiky. Za této situace by se neměly používat přípravky, které inhibují peristaltiku.

Přípravek ORACEA by neměl být používán u pacientů s očními projevy rosacea (například oční rosacea a/nebo blefaritida/meibomianitida), protože u této populace pacientů je k dispozici omezený rozsah údajů o účinnosti a bezpečnosti. Jestliže se tyto projevy objeví během léčby, přípravek ORACEA je nutné vysadit a pacienta je zapotřebí předat do péče oftalmologa.

Používání tetracyklinů u lidí během vývoje zubů může způsobit trvalé zbarvení zubů (žlutá-šedá-hnědá). Tato reakce je mnohem častější při dlouhodobém užívání léčivého přípravku, ale byla pozorována i po opakovaných krátkodobých podáních. Byla rovněž hlášena hypoplazie skloviny. Stejně jako ostatní tetracykliny i doxycyklin vytváří stabilní kalciový komplex v jakékoliv tkáni zajišťující novotvorbu kosti. U nedonošených dětí byl pozorován pokles růstu kosti lýtkové při perorálním podávání tetracyklinu v dávce 25 mg/kg každých 6 hodin. Tento účinek se ukázal jako reverzibilní po vysazení léčivého přípravku.

V případě závažné akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok) se musí být léčba přípravkem ORACEA ihned zastavena a musí být přijmuta obvyklá neodkladná opatření (např. podání antihistaminik, kortikosteroidů, sympatomimetik a v případě potřeby zajistit podpurnou ventilaci).

Tento léčivý přípravek nesmí užívat pacienti se vzácnou hereditární intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo insuficiencí sacharázy-izomaltázy.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Následující doporučení se týkají potenciálních interakcí mezi doxycyklinem a jinými léčivými přípravky a jsou založena na zkušenosti s většími dávkami běžně používanými u antimikrobiálních preparátů doxycyklinu spíše než u přípravku ORACEA. V současnosti však neexistuje dostatek údajů, které by potvrdily, že se interakce popisované u vyšších dávek doxycyklinu nevyskytnou u přípravku ORACEA.

##### Interakce ovlivňující doxycyklin:

Bivalentní nebo trivalentní ionty, například hliník, zinek, vápník (nachází se v mléce, mléčných výrobcích a ovocných šťávách obsahujících kalcium), hořčík (nachází se například v antacidech) nebo přípravky obsahující železo, medicínální uhlí, cholestyramin, cheláty vizmutu a sukralfát mohou inhibovat absorpci doxycyklinu z gastrointestinálního traktu. Proto by se takové léčivé přípravky nebo potraviny měly užívat za 2 až 3 hodiny po požití doxycyklinu.

Léčivé přípravky, které zvyšují žaludeční pH, mohou snižovat absorpci doxycyklinu a měly by se užívat nejméně 2 hodiny po doxycyklinu.

Quinapril může snižovat absorpci doxycyklinu díky vysokému obsahu magnézia v quinaprilových tabletách.

Rifampicin, barbituráty, karbamazepin, difenylhydantoin, primidon, fenytoin a chronický abusus alkoholu může urychlovat rozklad doxycyklinu díky indukci enzymů v játrech, a tím snižovat jeho poločas. Výsledkem mohou být nižší než terapeutické koncentrace doxycyklinu.

Bylo hlášeno, že souběžné používání cyklosporinu snižuje poločas doxycyklinu.

##### Interakce ovlivňující jiné léčivé přípravky:

##### Nedoporučované souběžné užití:

Když se doxycyklin podává krátce před, během nebo po léčbě isotretinoinem, existuje tu možnost

potenciace mezi těmito léčivými přípravky, která způsobí reverzibilní zvýšení tlaku v nitrolební dutině (pseudotumor cerebri). Je proto nutné se vyhnout jejich souběžnému podávání.

Bakteriostatické léčivé přípravky včetně doxycyklinu mohou narušovat baktericidní účinek penicilinu a beta-laktamových antibiotik. Doporučuje se proto nepoužívat doxycyklin a beta-laktamová antibiotika v kombinaci.

#### *Interakce s jinými léčivy:*

Byly hlášeny smrtelné případy renální toxicity při užití tetracyklinů a methoxyfluranu společně.

Ukázalo se, že doxycyklin zesiluje hypoglykemický účinek sulfonylureových perorálních antidiabetických přípravků. Jestliže se podává v kombinaci s těmito léčivými přípravky, je nutné sledovat hladiny krevní glukózy a v případě potřeby dávky sulfonylurey snížit.

Ukázalo se, že doxycyklin potlačuje aktivitu protrombinu v plazmě, čímž potencuje účinek antikoagulačních dikumarolového typu. Jestliže se podává v kombinaci s těmito léčivými přípravky, je nutné sledovat koagulační parametry včetně INR a v případě potřeby dávky antikoagulancia snížit. Rovněž je nutné mít na paměti možnost zvýšeného rizika výskytu příhod krvácení.

Tetracykliny používané souběžně s perorálními kontraceptivy v několika případech vedly buď k intermenstruálnímu krvácení nebo těhotenství.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek. Používání tetracyklinů u lidí během omezeného počtu těhotenství neodhalilo do současnosti žádnou specifickou malformaci.

Podávání tetracyklinů během druhého a třetího trimestru má za následek trvalou změnu barvy mléčných zubů u potomků. Proto je doxycyklin kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Tetracykliny jsou v nízkých koncentracích vylučovány do mateřského mléka. Doxycyklin lze pouze krátkodobě podávat matkám, které kojí. Dlouhodobé používání doxycyklinu může vést k jeho významné absorpci u kojenců, a proto se nedoporučuje kvůli teoretickému riziku změny barvy zubů a sníženého růstu kostí u novorozenců.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Doxycyklin nemá žádné nebo má pouze zanedbatelné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

U pivotních, placebem kontrolovaných studií s přípravkem ORACEA u rosacey bylo léčeno 269 pacientů přípravkem ORACEA 40 mg jednou denně a 268 pacientů bylo léčeno placebem po dobu 16 týdnů. Gastrointestinální nežádoucí účinky se celkově vyskytovaly u vyššího podílu pacientů užívajících přípravek ORACEA (13,4 %) než u placeba (8,6 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem ORACEA, tj. účinky, které se vyskytovaly s frekvencí  $\geq 3$  % u přípravku ORACEA s frekvencí nejméně o 1 % vyšší než u placeba, byly nasofaryngitida, průjem a hypertenze.

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky u přípravku ORACEA v pivotních klinických hodnoceních, tj. nežádoucí účinky, u nichž byla frekvence výskytu u přípravku ORACEA větší než frekvence výskytu u placeba ( $\geq 1$  %). Hlášené nežádoucí účinky u tetracyklinových antibiotik jako třídy jsou uvedeny v následující tabulce. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně:

Časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$   
Méně časté:  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$   
Vzácné:  $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$   
Velmi vzácné:  $< 1/10,000$

Nežádoucí účinky<sup>a</sup> u přípravku ORACEA v pivotních, placebem kontrolovaných studiích u rosacea:

| Třída orgánových systémů MedDRA                           | Časté:<br>Frekvence ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )                                    |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a zamoření                                        | Nasofaryngitida<br>Sinusitida<br>Fungální infekce                                   |
| Psychiatrické poruchy                                     | Anxieta                                                                             |
| Poruchy nervového systému                                 | Bolest uvnitř dutin sinu hlavy                                                      |
| Cévní poruchy                                             | Hypertenze                                                                          |
| Gastrointestinální poruchy                                | Průjem<br>Bolest v horní části krajiny břišní<br>Sucho v ústech                     |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně      | Bolesti v zádech                                                                    |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace                 | Bolest                                                                              |
| Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde | Zvýšený ASAT<br>Zvýšený krevní tlak<br>Zvýšený krevní LDH<br>Zvýšená krevní glukóza |

<sup>a</sup> Definováno jako nežádoucí příhody, u nichž je frekvence výskytu pro přípravek ORACEA vyšší než u placeba (nejméně o 1 %).

U pacientů užívajících tetracykliny byly hlášeny následující nežádoucí účinky-

#### *Infekce a zamoření:*

Velmi vzácné: Anogenitální kandidóza

#### *Poruchy krve a lymfatického systému:*

Vzácné: Trombocytopenie, neutropenie, eosinofilie

Velmi vzácné: Hemolytická anémie

#### *Poruchy imunitního systému:*

Vzácné: Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe.

Rovněž byla hlášena: anafylaktoidní purpura

#### *Endokrinní poruchy:*

Velmi vzácné: U dlouhodobého používání tetracyklinů byla hlášena černohnědá mikroskopická změna barvy tkáně štítné žlázy. Funkce štítné žlázy je normální.

#### *Poruchy nervového systému:*

Vzácné: Benigní intrakraniální hypertenze

Velmi vzácné: Vypouklá fontanela u novorozenců.

Léčbu je nutné ukončit, jestliže se objeví důkaz o zvýšeném intrakraniálním tlaku. Tyto stavy rychle zmizí po vysazení léčiva.

#### *Srdeční poruchy:*

Vzácné: Perikarditida

Gastrointestinální poruchy:

Vzácné: Nausea, zvracení, průjem, nechutenství

Velmi vzácné: Glositida, dysfagie, enterokolitida. U pacientů, jimž byla podávána hyklátová sůl v podobě tobolek, byla nejčastěji hlášena ezofagitida a ezofageální ulcerace. Většina z těchto pacientů užívala léčivý přípravek bezprostředně před ulehnutím ke spánku.

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Vzácné: Hepatotoxicita

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Vzácné: Makulopapulární a erytémové vyrážky, fotosenzitivita kůže, urtikarie.

Velmi vzácné: Exfoliativní dermatitida, angioneurotický edém

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:*

Velmi vzácné: Zhoršení systémového lupus erythematoses

*Poruchy ledvin a močových cest:*

Vzácné: Zvýšený obsah močoviny v krvi.

Nežádoucí účinky typické pro tetracyklinovou třídu léčivých přípravků se vyskytují s menší pravděpodobností během medikace přípravkem ORACEA kvůli snížené dávce a relativně nízkým hladinám v plazmě. Ovšem klinický lékař by si vždy měl být vědom možnosti vzniku nežádoucích příhod a měl by pacienta v souladu s tím i sledovat.

#### **4.9 Předávkování**

##### Symptomy:

K dnešnímu dni nebyla popsána významná akutní toxicita v případě jednorázového perorálního podání více terapeutických dávek doxycyklinu. V případě předávkování je tu však riziko poškození jaterního a ledvinového parenchymu a pankreatitidy.

##### Léčba:

Obvyklá dávka přípravku ORACEA je méně než polovina obvyklých dávek doxycyklinu používaných při antimikrobiální terapii. Proto by kliničtí lékaři měli mít na paměti, že v mnoha případech předávkování dojde pravděpodobně ke vzniku koncentrací doxycyklinu v krvi, které leží v terapeutickém rozpětí při antimikrobiální léčbě, pro niž je k dispozici velké množství údajů podporujících bezpečnost léčivého přípravku. V těchto případech se doporučuje observace. V případě významného předávkování je zapotřebí okamžitě zastavit terapii doxycyklinem a podle potřeby zajistit symptomatickou péči.

Intestinální absorpce neabsorbovaného doxycyklinu by se měla minimalizovat podáním antacidů obsahujících magnézievé nebo kalciové soli, aby s doxycyklinem vytvořily neabsorbovatelné chelátové komplexy. Je nezbytné zvážit výplach žaludku.

Dialýza nemění poločas doxycyklinu v séru, a proto by při léčbě předávkování nebyla prospěšná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální přípravek pro systémové použití, tetracykliny.  
ATC kód: J01AA02.

Mechanismus účinku: Patofyziologie zánětlivých lézí rosacea je částečně projevem neutrofilní mediovaneho procesu. Prokázalo se, že doxycyklin inhibuje neutrofilní aktivitu a několik prozánětlivých reakcí včetně těch, které jsou spojovány s fosfolipázou A<sub>2</sub>, endogenním oxidem dusičným a interleukinem-6. Klinická významnost těchto nálezů není známa.

Plazmatická koncentrace doxycyklinu po podání přípravku ORACEA je značně pod úrovní požadovanou pro inhibici mikroorganismů běžně spojovaných s bakteriálními onemocněními.

Mikrobiologické studie prováděné in vivo a využívající podobnou expozici aktivní látky po 6 až 18 měsíců nemohly prokázat žádný účinek na dominující bakteriální flóru, jejíž vzorky byly odebrány z ústní dutiny, kůže, intestinálního traktu a vagíny. Nelze však vyloučit, že dlouhodobé použití přípravku ORACEA může vést k výskytu rezistentních střevních bakterií, jako jsou enterobakterie nebo enterokoky, a dále k obohacení rezistentních genů.

Přípravek ORACEA byl hodnocen ve dvou pivotních randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných 16týdenních studiích u 537 pacientů s rosacea (poměr papulí a pustulí 10 : 40 a dvě uzliny nebo méně). V obou studiích bylo průměrné snížení počtu celkových zánětlivých lézí významně vyšší ve skupině s přípravkem ORACEA než ve skupině s placebem:

Průměrná změna od výchozího stavu do týdne 16 u celkového počtu zánětlivých lézí:

|                                                               | Studie 1                            |                      | Studie 2                            |                      |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                                                               | Léčebný režim<br>40 mg<br>(N = 127) | Placebo<br>(N = 124) | Léčebný režim<br>40 mg<br>(N = 142) | Placebo<br>(N = 144) |
| Průměrná (SD) změna vůči<br>výchozímu stavu                   | -11,8 (9,8)                         | -5,9 (13,9)          | -9,5 (9,6)                          | -4,3 (11,6)          |
| Průměrný rozdíl mezi<br>skupinami<br>(95% meze spolehlivosti) | -5,9<br>(-8,9; -2,9)                |                      | -5,2<br>(-7,7; -2,7)                |                      |
| hodnota p <sup>a</sup>                                        | 0,0001                              |                      | < 0,0001                            |                      |

<sup>a</sup> Hodnota p pro rozdíl v léčbě při změně vůči výchozímu stavu (ANOVA)

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce:

Doxycyklin je téměř úplně absorbován po perorálním podání. Po perorálním podání přípravku ORACEA byly průměrné vrcholové koncentrace v plazmě 510 ng/ml po jednorázové dávce a 600 ng/ml v ustáleném stavu (Den 7). Vrcholových koncentrací v plazmě bylo obecně dosaženo za 2 až 3 hodiny po podání. Spolupodávání se stravou s vysokým obsahem tuků a proteinů, která zahrnovala mléčné výrobky, snížilo biologickou dostupnost (AUC) doxycyklinu z přípravku ORACEA přibližně o 20 % a snížilo vrcholovou koncentraci v plazmě o 43 %.

### Distribuce, metabolismus a eliminace:

Doxycyklin se více než z 90 % váže na plazmové proteiny a má aparentní distribuční objem 50 l. Hlavní cesta metabolismu doxycyklinu zatím nebyla identifikována, ale indukce enzymů snižuje poločas doxycyklinu.

Doxycyklin se v podobě nezměněné léčivé látky vylučuje močí a stolicí. Do 92 hodin lze 40 % až 60 % podané dávky zaznamenat v moči a přibližně 30 % ve stolici. Terminální poločas eliminace doxycyklinu po podání přípravku ORACEA byl přibližně 21 hodin po jednorázové dávce a přibližně 23 hodin v ustáleném stavu.

### Farmakokinetika u speciálních skupin pacientů:

Poločas doxycyklinu se významně nemění u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin. Doxycyklin se neeliminuje během hemodialýzy ve velkém rozsahu.

O farmakokinetice doxycyklinu u pacientů s poruchou funkce jater nejsou žádné informace.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nežádoucí účinky pozorované ve studiích s opakovanou dávkou u zvířat zahrnovaly hyperpigmentaci štítné žlázy a tubulární degeneraci v ledvinách. Tyto účinky byly pozorovány při úrovních expozice 1,5 až 2násobku úrovní pozorovaných u lidí, jimž byl podáván přípravek ORACEA v navrhované dávce. Klinický význam těchto nálezů zůstává neznámý.

Doxycyklin nevykazoval žádnou mutagenní aktivitu a nebyl podán přesvědčivý důkaz o klastogenní aktivitě. Ve studii karcinogenity u potkanů bylo u samic zaznamenáno zvýšení benigních tumorů prsní žlázy (fibroadenom), dělohy (polyp) a štítné žlázy (C-buněčný adenom).

U potkanů dávky doxycyklinu 50 mg/kg/den způsobovaly snížení rychlosti spermií po přímé dráze, ale neovlivňovaly plodnost samců či samic ani morfologii spermatu. Při této dávce byla u potkanů systémová expozice pravděpodobně přibližně 4krát vyšší než expozice u lidí, jestliže se užívala doporučená dávka přípravku ORACEA. Při dávkách nad 50 mg/kg/den byla u potkanů nepříznivě ovlivněna plodnost a reprodukční chování. Studie perinatální/postnatální toxicity neodhalila žádné významné účinky u terapeuticky relevantních dávek. Je známo, že doxycyklin proniká placentou a údaje z literatury ukazují, že tetracykliny mohou mít toxické účinky na vyvíjející se plod.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obal tobolky

Želatina

Černý oxid železitý

Červený oxid železitý

Žlutý oxid železitý

Oxid titaničitý

#### Tiskařská barva

Šelak

Propylenglykol

Černý oxid železitý

Hlinitý lak indigokarmínu

Hlinitý lak červeně allura AC

Hlinitý lak brilantní modře FCF

Hlinitý lak chinolinové žlutí

Černý inkoust

Obsah tobolky

Hypromelosa

Kopolymer MA/EA 1:1

Triethyl-citrát

Mastek

Potahová soustava Opadry YS-1-17274-A béžová (hypromelosa 3cP/6cP, oxid titaničitý, makrogol 400, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, polysorbát 80)

Zrněný cukr (kukuřičný škrob a sacharosa)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Blistr hliník/PVC/Aclar

Velikost balení: 56 tobolek ve 4 stripech, každý po 14 tobolekách

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplní se národní údaje]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[doplní se národní údaje]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[doplň se národní údaje]

## **B. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
PAPÍROVÁKRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ORACEA 40 mg tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním  
doxycyclinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje 40 mg doxycyclinum (jako monohydrát).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Rovněž obsahuje sacharózu.  
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

56 tvrdých tobolek s řízeným uvolňováním

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky polykejte celé, nekousejte ani nežvýkejte. Užívejte s vodou.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[doplní se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplní se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

[doplní se národní údaje]

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplní se národní údaje]

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR HLINÍK/PVC/ACLAR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ORACEA 40 mg tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním  
doxycyclinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Číslo šarže:

**5. JINÉ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **C. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE**

ORACEA 40 mg tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním  
Doxycyclinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek ORACEA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ORACEA užívat
3. Jak se přípravek ORACEA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ORACEA uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE PŘÍPRAVEK ORACEA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Přípravek ORACEA je léčivo pro použití u dospělých pro snížení počtu pupínků a červených hrbolků na tváři, které jsou způsobeny onemocněním nazývaným růžovka (rosacea).

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK ORACEA UŽÍVAT**

**Neužívejte přípravek ORACEA**

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na kterýkoliv léčivý prostředek ze skupiny tetracyklinů, včetně doxycyclinu nebo minocyklinu, nebo na kteroukoliv další složku přípravku ORACEA (viz bod 6),
- jestliže jste těhotná, přípravek ORACEA byste neměla používat od 4. měsíce, protože může být škodlivý pro nenarozené dítě. Jestliže se během užívání přípravku ORACEA domníváte nebo zjistíte, že jste těhotná, okamžitě to oznamte svému lékaři.
- jestliže máte onemocnění, které způsobuje nepřítomnost kyseliny v žaludku (achlorhydrie) nebo jste podstoupila chirurgický výkon v horní části střeva (nazývaná dvanácterník, duodenum).

Přípravek ORACEA nesmí užívat novorozenci nebo děti mladší 12 let, protože může způsobit trvalou změnu barvy zubů nebo obtíže při vývoji zubů.

**Zvláštní opatrnost při užívání přípravku ORACEA je zapotřebí**

Oznamte svému lékaři,

- jestliže trpíte jaterním onemocněním,
- jestliže máte v anamnéze (v předchorobí) předpoklady k výskytu kandidóz (kvasinkové onemocnění) nebo v současnosti trpíte ústní nebo poševní kvasinkovou nebo plísňovou infekcí,
- jestliže trpíte onemocněním svalů, nazývaným myasthenia gravis,
- jestliže trpíte kolitidou (zánětlivé onemocnění tlustého střeva),
- jestliže trpíte podrážděním nebo vředy jícnu,
- jestliže máte typ růžovky, který zasahuje oči,

- **jestliže vystavujete kůži silnému slunečnímu záření nebo umělému slunečnímu záření, protože u některých lidí užívajících doxycyklin může dojít ke spálení sluncem.** Pro snížení spálenin způsobených sluncem můžete zvážit použití opalovacího krému a ochrany proti slunci a měli byste přestat užívat přípravek ORACEA, jestliže se kůže od slunce spálí.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek ORACEA a některé jiné léky nemusí správně působit, jestliže se užívají společně. V době, kdy užíváte přípravek ORACEA, informujte svého lékaře o lécích, které užíváte nebo užívat plánujete.

- Přípravek ORACEA se nesmí současně používat s lékem isotretinoin kvůli riziku zvýšeného tlaku v mozku. Isotretinoin se předepisuje pacientům při závažném akné.
- Neužívejte antacida (léky ke snížení kyselosti žaludku), multivitaminy a další přípravky, které obsahují vápník (například mléko a mléčné výrobky a ovocné šťávy obsahující vápník), hliník, hořčík (včetně tablet chinaprilu, které se užívají na vysoký tlak), železo nebo vizmut, případně kolestyramin, medicínální uhlí nebo sukralfát, dokud od doby užití přípravku ORACEA neuplynou 2 až 3 hodiny. Tato léčiva mohou snižovat účinnost přípravku ORACEA, pokud se užívají souběžně.
- Účinnost přípravku ORACEA mohou rovněž snižovat další přípravky na léčbu vředů nebo pálení žáhy a nesmí se užívat, dokud neuplynou nejméně 2 hodiny od požití přípravku ORACEA.
- Jestliže užíváte léky na snížení srážlivosti krve, Váš lékař bude možná muset provést změny v jejich dávkování.
- Jestliže užíváte určitá léčiva na diabetes (cukrovku), lékař možná bude muset zkontrolovat, zda-li se nemusí změnit dávkování těchto přípravků.
- Je možné, že přípravek ORACEA snižuje účinnost perorálních kontraceptiv (hormonální antikoncepce), což může vést k těhotenství.
- Přípravek ORACEA může způsobit menší účinnost některých antibiotik včetně penicilínu.
- Užívání barbiturátů (léky na spaní nebo krátkodobé léky proti bolesti), rifampicinu (tuberkulóza), karbamazepinu (epilepsie), difenylhydantoinu a fenytoinu (epileptické záchvaty), primidonu (protikřečový přípravek) nebo cyklosporinu (transplantace orgánů) může snižovat dobu, po níž přípravek ORACEA zůstává v těle aktivní.
- Použití přípravku ORACEA s obecně užívaným anestetikem methoxyfluoranem může způsobit závažné poškození ledvin.

### **Užívání přípravku ORACEA s jídlem a pitím**

Vždy užívejte přípravek ORACEA s odpovídajícím množstvím vody na spláchnutí tobolky, protože se tím snižuje riziko podráždění či tvorba vředů v hrdle nebo jícnu.

S přípravkem ORACEA současně nepijte mléko ani nepojívejte mléčné výrobky, protože tyto výrobky obsahují vápník, který může snižovat účinnosti přípravku ORACEA. Denní dávku přípravku ORACEA užívejte 2 až 3 hodiny předtím, než budete pít mléko či pojídat mléčné výrobky.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek ORACEA se nesmí užívat **během těhotenství, protože může způsobit trvalou změnu barvy zubů nenarozeného dítěte.**

Matky, které kojí, by neměly přípravek ORACEA užívat dlouhodobě, protože může způsobit změny barvy zubů a snížit růst kostí u kojenců.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek ORACEA nemá žádné nebo má pouze zanedbatelné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku ORACEA**

Přípravek ORACEA obsahuje cukr (sacharózu). Pokud u Vás byla zjištěna nesnášenlivost určitých cukrů, obraťte se před začátkem užívání tohoto přípravku na svého lékaře.

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK ORACEA UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek ORACEA přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Měli byste užívat jednu tobolku přípravku ORACEA každý den ráno. Tobolku polykejte celou, nekousejte ji ani nežvýkejte.

Přípravek ORACEA je nutné zapít plnou sklenicí vody vsedě nebo ve stoje, aby nedošlo k podráždění hrdla.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku ORACEA, než jste měl(a):**

Jestliže jste užili více přípravku ORACEA, než jste měli, je tu riziko poškození jater, ledvin nebo pankreatu (slinivky břišní).

Jestliže jste užili více tobolek přípravku ORACEA, než jste měli, neprodleně požádejte o radu svého lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ORACEA**

Neužívejte dvojitou dávku ve snaze nahradit jakoukoliv zapomenutou tobolku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ORACEA**

Měli byste pokračovat v užívání přípravku ORACEA, pokud Váš lékař nerozhodne o ukončení léčby.

Máte-li jakékoliv další otázky k užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek ORACEA nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Časté nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky se mohou během léčby přípravkem ORACEA vyskytnout často (postihují 1 až 10 uživatelů ze 100) :

- Zánět nosu a hrdla
- Zánět vedlejších dutin nosních
- Plísňová infekce
- Úzkost
- Bolest vedlejších dutin nosních
- Vysoký nebo zvýšený krevní tlak
- Průjem
- Bolest v horní části krajiny břišní
- Sucho v ústech
- Bolesti v zádech
- Bolest

- Změny některých hodnot krevních testů (množství glukózy v krvi nebo testy funkcí jater).

#### Vzácné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky se mohou během léčby přípravky ze skupiny, do níž patří přípravek ORACEA (tetracykliny), vyskytnout vzácně (postihují 1 až 10 uživatelů z 10000) :

- Alergická (hypersenzitivní) reakce po celém těle\*
- Změny počtu nebo typu určitých krvinek
- Zvýšení tlaku v mozku
- Zánět blány obklopující srdce (osrdečníku)
- Nausea (pocit na zvracení), zvracení, nechutenství
- Poškození jater
- Kožní vyrážky nebo kopřivka
- Abnormální reakce kůže na sluneční světlo
- Zvýšená hladina močoviny v krvi

#### Velmi vzácné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky se mohou během léčby přípravky ze skupiny, do níž patří přípravek ORACEA (tetracykliny), vyskytnout velmi vzácně (postihují méně než 1 uživatelů z 10000):

- Alergická reakce způsobující otok v oblasti obličeje, rtů, nebo jazyka\*
- Kvasinková infekce v okolí řitního otvoru nebo genitálií
- Poškození červených krvinek (hemolytická anémie)
- Zánět jazyka
- Obtíže při polykání
- Zánět tenkého střeva
- Zánět nebo tvorba vředů v jícnu
- Zánět kůže způsobující vločkovitost
- Zhoršení onemocnění imunitního systému nazývané systémový lupus erythematosus (SLE)

\* Jestliže trpíte nežádoucími účinky, jako jsou otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, dýchací obtíže, kopřivka nebo svědění kůže a očí či rychlý srdeční tep (palpitace) a máte-li pocit na omdlení, neprodleně to oznamte svému lékaři nebo se dostavte na oddělení lékařské pohotovosti. Tyto účinky mohou být příznakem závažné alergické (hypersenzitivní) reakce.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK PŘÍPRAVEK ORACEA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte přípravek ORACEA po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na vnějším obalu a blistru za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek ORACEA obsahuje

Léčivou látkou je doxycyclinum. Jedna tobolka obsahuje 40 mg doxycyklinu (jako monohydrát).

Pomocnými látkami jsou:

Hypromelosa, kopolymer MA/EA 1:1, triethyl-citrát, mastek, potahová soustava Opadry YS-1-17274-A béžová (hypromelosa 3cP/6cP, oxid titaničitý, makrogol 400, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, polysorbát 80), zrněný cukr (kukuřičný škrob a sacharosa)

Tvrdé tobolky: želatina, černý oxid železitý, červený oxid železitý, žlutý oxid železitý, oxid titaničitý.

Tiskařská barva: šelak, propylénglykol, černý oxid železitý, hlinitý lak indigokarmínu, hlinitý lak červeně allura AC, hlinitý lak brilantní modře FCF, hlinitý lak chinolinové žluti, černý inkoust

### Jak přípravek ORACEA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ORACEA je tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním.

Tobolky mají béžovou barvu a nesou s označení „CGPI 40“.

Jedno balení obsahuje 56 tobolek.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

Výrobcem odpovědným za propouštění šarží je:

Cardinal Health UK 417 Ltd, Great Oakley, Corby, Northamptonshire NN18 8HS, Velká Británie

### Tento léčivý přípravek je zaregistrován ve členských zemích EHP pod následujícími názvy:

SE - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

UK - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

DE - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

IE - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

AT - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

FI - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

LU - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

NL - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

IT - ORACEA 40 mg modified release hard capsules

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

**PŘÍLOHA IV**  
**PODMÍNKY REGISTRACE (REGISTRACÍ)**

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, že budou splněny následující podmínky držitelů rozhodnutí o registraci:

Žadatel by měl provést mikrobiologickou studii po uvedení přípravku na trh k dalšímu objasnění rizika vytvoření rezistence u mikroflóry střevního traktu a horních cest dýchacích spojenou s dlouhodobým užíváním přípravku Oracea a zavázat se k předložení protokolu studie během 3 měsíců od schválení. Rozsah, způsob provedení a výsledné ukazatele studie by měly být v souladu s podobnými studiemi, které byly publikovány v odborné literatuře. Žadatel by měl dále svolit k tomu, že tuto studii dokončí a zašle zprávu během odpovídajícího časového období (např. 2 roky) od data schválení.