

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΑΙΤΟΥΝΤΑ(-ΕΣ) ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA	40 mg	Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος
Φινλανδία		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA	40 mg	Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος
Γερμανία		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA	40 mg	Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος
Ιρλανδία		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA ¹	40 mg	Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος
Ιταλία		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA	40 mg	Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος
Λουξεμβούργο		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA	40 mg	Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος
Ολλανδία		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA ²	40 mg	Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος
Σουηδία		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA	40 mg	Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος

¹ Εκκρεμεί η έγκριση της ονομασίας

² Εκκρεμεί η έγκριση της ονομασίας

Ηνωμένο Βασίλειο		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Munchen, Γερμανία	ORACEA	40 mg	Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό	Από του στόματος
---------------------	--	--	--------	-------	---	---------------------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ORACEA

Η ροδόχρους ακμή είναι μια ευρέως γνωστή χρόνια διαταραχή του δέρματος που συχνά χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις και επηρεάζει κυρίως το πρόσωπο προκαλώντας, πέραν της σωματικής δυσφορίας, και σημαντικά ψυχολογικά προβλήματα. Η θεραπεία της ροδόχρους ακμής έχει κυρίως ως στόχο τη μείωση των βλατιδοφλυκταινωδών βλαβών ενώ το ερύθημα και η τελαγγειεκτασία (ευρυαγγεία) είναι δύσκολο να καταπραυνθούν. Οι μοναδικές θεραπείες που έχουν λάβει επί του παρόντος ευρεία έγκριση στην ΕΕ είναι τοπικές θεραπείες που περιέχουν μετρονιδαζόλη ή αζελαϊκό οξύ και απαιτούν χορήγηση δύο φορές την ημέρα. Οι θεραπείες αυτές ενδέχεται να προκαλέσουν την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ερεθισμό του δέρματος ή επιδείνωση της ροδόχρου ακμής. Η δοξυκυκλίνη, γενικά σε ημερήσια δόση 100-200 mg, χρησιμοποιείται για περισσότερα από 25 χρόνια ευρέως στην κλινική πρακτική για τη θεραπεία διαφόρων λοιμωδών νόσων, με επαρκώς τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας. Σύμφωνα με αρκετές διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, η δοξυκυκλίνη συνιστάται επίσης ευρέως για τη θεραπεία της ροδόχρου ακμής αλλά έχει λάβει έγκριση σε μερικές μόνο χώρες της ΕΕ. Κατά συνέπεια, η δοξυκυκλίνη συνταγογραφείται ευρέως στην κλινική πρακτική, για μη προβλεπόμενη χρήση, για τη μακροχρόνια θεραπεία (για μήνες έως και χρόνια) της *κοινής ακμής*, με δοσολογίες γενικά μεγαλύτερες (100 mg ημερησίως) από την προτεινόμενη δόση του Oracea (40 mg ημερησίως). Αυτό προκαλεί πιθανόν μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στη συμβιωτική μικροβιακή χλωρίδα. Κατά συνέπεια, η παρούσα αίτηση για το Oracea (δισκία που περιέχουν 40 mg δοξυκυκλίνης) δεν αφορά νέο χημικό προϊόν αλλά έχει ως στόχο την ανάπτυξη παρασκευάσματος σχεδιασμένου για άπαξ ημερήσια από του στόματος χορήγηση με συγκεντρώσεις δοξυκυκλίνης σταθερής κατάστασης στο πλάσμα σε επίπεδα που θα παρέχουν αντιφλεγμονώδη αλλά όχι αντιμικροβιακή δράση.

Η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP, η οποία έθεσε αρκετά ζητήματα στον κατάλογο ερωτημάτων και στον επακόλουθο κατάλογο σημαντικών ζητημάτων, τα οποία απαντήθηκαν από τον αιτούντα.

Η CHMP απεφάνθη ότι η ασφάλεια της δοξυκυκλίνης (100-200 mg ημερησίως) έχει τεκμηριωθεί μετά από πολλές δεκαετίες κλινικής πρακτικής, επιβεβαιώνοντας την ανεκτικότητα της μικρότερης δόσης Oracea. Οι κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία και η ανεκτικότητα φαίνεται να μην επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία ή τη σοβαρότητα της νόσου. Σε αντίθεση με μεγαλύτερες αντιμικροβιακές δόσεις δοξυκυκλίνης που ενδέχεται να προκαλέσουν την ανάπτυξη ανθεκτικότητας και ευκαιριακής υπερανάπτυξης, η μακροχρόνια εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές με δοξυκυκλίνη 40 mg/ημέρα επιβεβαιώνει την καλή ανεκτικότητα της συγκεκριμένης δόσης δοξυκυκλίνης κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας. Η εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν έχει αναδείξει νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Γενικά, εκτιμάται ότι μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, τον Νοέμβριο του 2007, πραγματοποιήθηκαν περισσότερες από 400.000 συνταγογραφήσεις του Oracea σε φαρμακεία των ΗΠΑ και η εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν ανέδειξε καμία νέα ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια.

Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα, ο αιτών κατέδειξε την κλινική αποτελεσματικότητα του Oracea ως μονοθεραπείας για τη μείωση του αριθμού βλατιδοφλυκταινωδών βλαβών, μέσα από δύο φάσης III, διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, στις οποίες μετείχαν 530 ασθενείς. Αμφότερες οι μελέτες κατέδειξαν σημαντική υπεροχή του Oracea σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Καθώς δεν είχαν διενεργηθεί επίσημες μελέτες για τη σχέση δόσης-απόκρισης, τα δεδομένα φάσης III αναλύθηκαν για να εξεταστεί η ύπαρξη σχέσης δόσης-αποτελεσματικότητας. Ο αιτών απεφάνθη ότι οι μεγαλύτερες δόσεις mg/kg οδηγούν σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όχι όμως σε αυξημένη κλινική αποτελεσματικότητα και ότι η αντιφλεγμονώδης δόση δοξυκυκλίνης (σκεύασμα 40-mg) παρείχε κορυφαία αντιφλεγμονώδη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ροδόχρους ακμής. Επιπλέον, τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης σύγκρισης του Oracea (40 mg δοξυκυκλίνης) με 100 mg δοξυκυκλίνης ημερησίως,

αμφότερες οι δόσεις σε συνδυασμό με τοπική χρήση μετρονιδαζόλης, υποστηρίζουν την υπόθεση μη κατωτερότητας για το δοσολογικό σχήμα του Oracea. Δεδομένου ότι η προτεινόμενη ένδειξη αντικατοπτρίζει το πρωτεύον τελικό σημείο στις βασικές μελέτες, όπως προτείνεται επί του παρόντος, η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα μπορεί να θεωρηθεί επαρκώς αποδεδειγμένη στους πληθυσμούς που επί του παρόντος αποτελούν αντικείμενο των υποβληθεισών μελετών φάσης 3.

Σχετικά με την ανησυχία ότι δεν υποβλήθηκε μελέτη σύγκρισης, ο αιτών ισχυρίστηκε ότι δεν απαιτείται ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με ενεργό συγκριτή, όπως η συστηματική δοξυκυκλίνη, καθώς το πρόγραμμα ανάπτυξης εναρμονίζεται με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Διάσκεψης Εναρμόνισης CPMP/ICH/291/95 και CPMP/ICH/135/95, οι οποίες δεν απαιτούν ενεργό συγκριτή, αλλά και με την κατευθυντήρια γραμμή E10 για την επιλογή ομάδας ελέγχου (μάρτυρες) στις κλινικές δοκιμές (CPMP/ICH/364/96) οι οποίες, όπου αυτό είναι εφικτό ηθικά και πρακτικά, υποστηρίζουν τη χρήση εικονικής ομάδας ελέγχου ως πλέον κατάλληλο σχεδιασμό. Ο αιτών έκρινε ότι στην περίπτωση του Oracea οι μελέτες σχετικά με άλλες ενεργές θεραπείες δεν ήταν πρακτικές ή αιτιολογημένες. Επιπλέον, καθώς ελάχιστες χώρες της ΕΕ έχουν εγκρίνει την ένδειξη ροδόχρου ακμής για τη δοξυκυκλίνη (100 mg ημερησίως), υπάρχει έλλειψη επαρκώς χαρακτηρισμένων συγκριτών, γεγονός που επιφέρει πρόσθετες προκλήσεις στη μελέτη δύο μη εγκεκριμένων φαρμάκων (100 mg δοξυκυκλίνης και Oracea) σε μία κλινική δοκιμή. Ωστόσο, διενεργήθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Oracea σε συνδυασμό με ενεργή θεραπεία όπως η μετρονιδαζόλη, οι οποίες καταδεικνύουν ότι το Oracea, χορηγούμενο ως συμπλήρωμα στη μετρονιδαζόλη, υπερέρχει σημαντικά έναντι της χορήγησης μόνο μετρονιδαζόλης και ότι δεν προέκυψε καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ μικρών και μεγάλων δόσεων δοξυκυκλίνης. Η CHMP συναίνεσε με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Διάσκεψης Εναρμόνισης, δηλώνοντας ότι δεν απαιτείται ενεργός συγκριτής εφόσον κριθεί ηθικά και πρακτικά εφικτό να χρησιμοποιηθεί εικονικό φάρμακο στην ομάδα ελέγχου. Η ένδειξη ροδόχρου ακμής, όπως αυτή προσδιορίζεται από τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη, κρίθηκε ότι πληροί τα εν λόγω κριτήρια. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι η κλινική αποτελεσματικότητα του Oracea είναι επαρκώς αποδεδειγμένη σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, φάσης 3 μελέτες και ότι το ζήτημα επιλύθηκε.

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο πρόκλησης ανθεκτικότητας, ο αιτών παρείχε δεδομένα από αρκετές μελέτες τα οποία καταδεικνύουν ότι η δόση 100 mg δοξυκυκλίνης οδηγεί σε σημαντική εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών στη μικροβιακή χλωρίδα του στόματος και της γαστρεντερικής οδού. Έξι μελέτες διευθέτησαν το ζήτημα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών με τη χορήγηση μικρής δόσης δοξυκυκλίνης (40 mg ημερησίως), εστιάζοντας στις επιδράσεις στη μικροβιακή χλωρίδα της γαστρεντερικής οδού, στη μικροβιακή χλωρίδα του υποβλεννογόνου και του σιέλου, καθώς και στη χλωρίδα του δέρματος. Μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε από τους Walker κ.ά. το 2005 για την εξέταση της επίδρασης 20 mg δοξυκυκλίνης δις ημερησίως δεν κατέδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ενεργής και της εικονικής ομάδας σε σχέση με την εμφάνιση βακτηρίων ανθεκτικών στη δοξυκυκλίνη ή σε πολλαπλά φάρμακα σε δείγματα κοπράνων ή κοιλικά δείγματα. Σε ό,τι αφορά την έκθεση των βακτηρίων στη δοξυκυκλίνη στο σημείο στόχο, ο αιτών αναφέρθηκε σε αρκετές δημοσιεύσεις, δηλώνοντας ότι οι συγκεντρώσεις ενεργών αντιβακτηριακών φαρμάκων που προέκυψαν είναι πολύ μικρές, γεγονός που συνεπάγεται πολύ μικρό κίνδυνο πίεσης της ανθεκτικότητας. Μετά από τη χορήγηση 40 mg σκευάσματος δοξυκυκλίνης ελεγχόμενης απελευθέρωσης, οι μέγιστες εκκρινόμενες συγκεντρώσεις δοξυκυκλίνης όλων των μηχανισμών έκκρισης κυμαίνονται μεταξύ 0,03 – 0,16 mg/L. Η προσκόλληση δοξυκυκλίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος, σε επιδερμικούς ιστούς και στα κόπρανα πρέπει να ληφθεί υπόψη διότι μόνο το ελεύθερο κλάσμα (10%) της δοξυκυκλίνης είναι αντιμικροβιακά ενεργό μετά από χορήγηση 40 mg δοξυκυκλίνης από του στόματος. Ο αιτών παρουσίασε επίσης δεδομένα από έξι εικονικά ελεγχόμενες μελέτες που διενεργήθηκαν με τη συμμετοχή περισσότερων από 400 ασθενών, οι οποίες δεν εμφανίζουν καμία ένδειξη ανθεκτικότητας της μικροβιακής χλωρίδας της γαστρεντερικής οδού (κόπρανα), του κόλπου, του δέρματος, του σιέλου ή της οδοντικής πλάκας μετά από μακροχρόνια θεραπεία με δοξυκυκλίνη 40 mg/ημέρα για 6 έως 18 μήνες, γεγονός που συνάδει με τις φαρμακοκινητικές έρευνες για την έκθεση της περιοχής στόχου. Σύμφωνα με τα εν λόγω ευρήματα, είναι επιστημονικά εύλογο να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η επίδραση της μικρής δόσης δοξυκυκλίνης στη φυσιολογικά υπάρχουσα χλωρίδα που περιλαμβάνει *E coli*, *Enterococci*,

Staphylococci και Streptococci είναι σχεδόν ανύπαρκτη και συμπεραίνεται ότι ο κίνδυνος πρόκλησης ανθεκτικότητας είναι αμελητέος.

Η CHMP αναγνωρίζει ότι οι διαθέσιμες μελέτες και τα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι το Oracea (40 mg δοξυκυκλίνης ημερησίως) είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει ανθεκτικότητα στη φυσιολογική μικροβιολογική χλωρίδα σε σύγκριση με τα 100 mg δοξυκυκλίνης ημερησίως και, κατά συνέπεια, θεωρεί ότι το συγκεκριμένο ζήτημα δεν αποτελεί σοβαρή ένσταση που πρέπει να εμποδίσει την έγκριση του προϊόντος. Ωστόσο, η αυξημένη γνώση για τις οικολογικές επιδράσεις της μακροχρόνιας χορήγησης μικρών δόσεων δοξυκυκλίνης είναι εξαιρετικά επιθυμητή και ζητήθηκε από τον αιτούντα να δεσμευθεί για την υποβολή πρωτοκόλλου μελέτης προς επικύρωση για μια δεόντως σχεδιασμένη κλινική μελέτη για τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας η οποία θα εξετάσει την εμφάνιση ανθεκτικότητας σε σχετικές ομάδες βακτηρίων στη γαστρεντερική και άνω αναπνευστική οδό, καθώς και για τη διεξαγωγή ανάλογης μελέτης εντός 3 μηνών από την έγκριση. Τα αποτελέσματα που θα προκύψουν από αυτή τη μελέτη πρέπει να υποβληθούν στις σχετικές αρμόδιες εθνικές αρχές προς αξιολόγηση. Επίσης, ζητήθηκε από τον αιτούντα να ενσωματώσει τις πληροφορίες για το εν λόγω ζήτημα στα τμήματα 4.4 και 5.1 της ΠΧΠ.

Τέλος, η CHMP αναγνώρισε επίσης τη δυσκολία επιμερισμού των διαφορετικών υποομάδων της ροδόχρου ακμής καθώς τα συμπτώματα συχνά επικαλύπτονται μεταξύ των διαφορετικών υποτύπων και αναγνώρισε ότι το Oracea στοχεύει στη θεραπεία βλατίδων και φλυκταινών παρά στη θεραπεία της ροδόχρου ακμής συνολικά ή στη θεραπεία συγκεκριμένου υποτύπου. Η CHMP εξέφρασε επίσης την ικανοποίησή της σε ό,τι αφορά την εξήγηση για τα κριτήρια αποκλεισμού του αριθμού οζιδίων, καθώς στην προτεινόμενη ένδειξη δεν αναφέρεται καμία επίδραση στα οζίδια. Σε ό,τι αφορά το ερύθημα, η CHMP έκρινε ότι παρά την απουσία αποδείξεων θετικής επίδρασης στο ερύθημα, δεν υπάρχουν ενδείξεις σχετικά με οποιονδήποτε κίνδυνο επιδείνωσης του ερυθήματος κατά τη διάρκεια θεραπείας με Oracea. Επιπλέον, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι παρά το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα της δοξυκυκλίνης 40mg ημερησίως δεν έχει καταδειχθεί σε ασθενείς με ροδόχρου ακμή που προσβάλλει τους οφθαλμούς, τα δεδομένα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που υποβλήθηκαν δεν καταδεικνύουν συγκεκριμένες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια στη συγκεκριμένη υποομάδα. Η CHMP πρότεινε την τροποποίηση του τμήματος 4.4 της ΠΧΠ, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος άρνησης χορήγησης θεραπείας σε ασθενείς με ροδόχρου ακμή που προσβάλλει τους οφθαλμούς. Η CHMP έκρινε επίσης ότι η μελέτη στην οποία αναφέρθηκε ο αιτών, η οποία κατέδειξε ότι οι βλατιδοφλυκταινώδεις βλάβες αναγνωρίζονται και ταξινομούνται ευκολότερα από δερματολόγους παρέχοντας ποιοτική καθώς και ποσοτική μέτρηση, ήταν σχετική. Ως εκ τούτου, η επί του παρόντος προτεινόμενη ένδειξη κρίθηκε κλινικά εφαρμόσιμη και πρακτική.

Συμπερασματικά, η CHMP κρίνει ότι η αποτελεσματικότητα του Oracea για τη μείωση βλατοδοφλυκταινωδών βλαβών σε ενήλικους ασθενείς με ροδόχρου ακμή στο πρόσωπο έχει καταδειχθεί επαρκώς. Η εκτεταμένη κλινική εμπειρία της μακροχρόνιας θεραπείας με μεγαλύτερες δόσεις δοξυκυκλίνης (100-200 mg ημερησίως) και το γεγονός ότι όλες οι μελέτες φάσης 3 καταδεικνύουν ότι το Oracea είναι καλώς ανεκτό και επιδεικνύει προφίλ ασφάλειας συγκρίσιμο με αυτό του εικονικού φαρμάκου κρίθηκαν καθυστερημένα. Ωστόσο, οι μελέτες που υποβλήθηκαν σχετικά με την απουσία κινδύνου δημιουργίας ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά στη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα δεν κρίθηκαν απολύτως πειστικές λόγω περιορισμών στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν. Κατά συνέπεια, η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να δεσμευθεί ότι θα διεξαγάγει κατάλληλη έρευνα για τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας προκειμένου να διασαφηνιστεί πλήρως ο κίνδυνος εμφάνισης ανθεκτικότητας στη μικροβιακή χλωρίδα της γαστρεντερικής και άνω αναπνευστικής οδού που σχετίζεται με τη μακροχρόνια χρήση του Oracea. Ο σκοπός, ο σχεδιασμός και τα τελικά σημεία της μελέτης πρέπει να εναρμονίζονται με τα αντίστοιχα παρόμοιων κλινικών δοκιμών δημοσιευμένων στη βιβλιογραφία και το πρωτόκολλο μελέτης πρέπει να επικυρωθεί και να υποβληθεί στην αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους αναφοράς εντός τριών μηνών από την έγκριση. Ο αιτών πρέπει να ολοκληρώσει την εν λόγω μελέτη και να υποβάλλει αναφορά εντός εύλογου χρονικού διαστήματος (π.χ 2 έτη) από την ημερομηνία έγκρισης. Επίσης, ζητήθηκε από τον αιτούντα να αναθεωρήσει τα τμήματα 4.4 και 5.1 της ΠΧΠ του

Oracea, λόγω έλλειψης εμπειρίας σε ασθενείς με ροδόχρου ακμή που επηρεάζει τους οφθαλμούς, σύμφωνα με όσα υπάρχουν στις αναθεωρημένες πληροφορίες προϊόντος που υιοθετήθηκαν.

Στην αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του Oracea, λήφθηκε υπόψη η τρέχουσα κατάσταση των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών για τη ροδόχρου ακμή, καθώς και το γεγονός ότι το Oracea αναμένεται να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή για τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές που εισηγούνται τη μη προβλεπόμενη χρήση της δοξυκυκλίνης (ή άλλων παραγώγων τετρακυκλίνης) για τη θεραπεία ροδόχρου ακμής, με συναφή μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι τα οφέλη της κυκλοφορίας ενός συστημικού φαρμάκου όπως το Oracea με την παρούσα ένδειξη υπερτερούν του κινδύνου δυνητικών επιβλαβών επιδράσεων που σχετίζονται με την ανάπτυξη ανθεκτικότητας και, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP κρίνει ότι η αποτελεσματικότητα του Oracea για τη μείωση βλατοδοφλυκταινωδών βλαβών σε ενήλικους ασθενείς με ροδόχρου ακμή στο πρόσωπο έχει καταδειχθεί επαρκώς,

- Η CHMP κρίνει ότι το Oracea είναι καλώς ανεκτό και είναι ικανοποιημένη από το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου και από τη δέσμευση του αιτούντος να διεξαγάγει μια μελέτη για τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με όσα ορίζονται στο Παράρτημα IV και να αναθεωρήσει την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως ορίζεται στο Παράρτημα III,

- Η CHMP κρίνει ότι τα οφέλη της κυκλοφορίας ενός συστημικού φαρμάκου όπως του Oracea με την παρούσα ένδειξη υπερτερούν του κινδύνου δυνητικών επιβλαβών επιδράσεων που σχετίζονται με την ανάπτυξη ανθεκτικότητας και, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική,

η CHMP εισηγήθηκε για το Oracea την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα III. Οι όροι χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας παρατίθενται στο Παράρτημα IV.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ
ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ORACEA 40 mg σκληρά καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg δοξυκυκλίνη (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 102 – 150 mg σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο τροποποιημένης αποδέσμευσης

Μπεζ καψάκιο, μεγέθους Νο. 2, που φέρει τη σήμανση «CGPI 40».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ORACEA ενδείκνυται για να μειώσει τις βλατιδώδεις και φλυκταινώδεις βλάβες σε ενήλικες ασθενείς με ροδόχρου ακμή του προσώπου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες, περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων:

Η ημερήσια δόση είναι 40 mg (1 καψάκιο). Το καψάκιο πρέπει να λαμβάνεται το πρωί με επαρκή ποσότητα νερού προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ερεθισμού και εξέλκωσης του οισοφάγου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται έπειτα από 6 εβδομάδες και, εάν δεν παρουσιαστεί αποτέλεσμα, θα πρέπει να μελετηθεί η διακοπή της θεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές, ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 16 εβδομάδες. Μετά τη διακοπή, οι βλάβες έτειναν να επανεμφανιστούν στην παρακολούθηση μετά από 4 εβδομάδες. Επομένως συνιστάται να γίνεται αξιολόγηση των ασθενών 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ORACEA θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή σε εκείνους που λαμβάνουν πιθανώς ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά και έφηβοι

Η δοξυκυκλίνη αντενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 12 ετών (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε άλλες τετρακυκλίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 12 ετών.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν, ή υπάρχει υπόνοια ότι έχουν, αχλωρυδρία ή οι οποίοι έχουν υποστεί χειρουργική επέμβαση η οποία παρακάμπτει ή αποκλείει το δωδεκαδάκτυλο δεν πρέπει να χορηγείται η δοξυκυκλίνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ORACEA περιέχει δοξυκυκλίνη σε σκεύασμα σχεδιασμένο να παράγει επίπεδα πλάσματος κάτω από τον αντιμικροβιακό ουδό. Το ORACEA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προκαλούνται από οργανισμούς ευαίσθητους (ή υπάρχει υπόνοια ότι είναι ευαίσθητοι) στην δοξυκυκλίνη.

Στερεές μορφές δόσεων τετρακυκλινών ενδέχεται να προκαλέσουν ερεθισμό και εξέλκωση του οισοφάγου. Προκειμένου να αποφευχθεί ο ερεθισμός και η εξέλκωση του οισοφάγου, θα πρέπει να λαμβάνονται επαρκείς ποσότητες υγρών (νερού) μαζί με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 4.2). Το ORACEA θα πρέπει να καταπίνεται σε κάθετη καθιστή ή όρθια θέση.

Παρόλο που δεν σημειώθηκε υπερανάπτυξη από ευκαιριακούς μικροοργανισμούς όπως ζυμομύκητες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με το ORACEA, η θεραπεία με τετρακυκλίνες σε υψηλότερες δόσεις ενδέχεται να καταλήξει σε υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών περιλαμβανομένων των μυκήτων. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές με ORACEA, η χρήση τετρακυκλινών σε υψηλότερες δόσεις ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης κολπικής καντιντίασης. Το ORACEA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό προδιάθεσης σε υπερανάπτυξη καντιντίασης. Εάν υπάρχει υποψία επιλοίμωξης, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα, περιλαμβανομένης της μελέτης για διακοπή του ORACEA.

Η θεραπεία με τετρακυκλίνες υψηλότερων δόσεων σχετίζεται με την εμφάνιση ανθεκτικών εντερικών βακτηρίων, όπως οι εντερόκοκκοι και τα εντεροβακτήρια. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με δοξυκυκλίνη χαμηλής δόσης (40 mg /ημέρα), ο κίνδυνος ανάπτυξης αντίστασης στη φυσιολογική μικροχλωρίδα δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το ORACEA.

Τα επίπεδα δοξυκυκλίνης στο αίμα ασθενών στους οποίους χορηγείται το ORACEA είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται συμβατικά αντιμικροβιακά σκευάσματα δοξυκυκλίνης. Ωστόσο, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την ασφάλεια σε ηπατική δυσλειτουργία σε αυτή τη χαμηλότερη δόση, το ORACEA θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή σε εκείνους που λαμβάνουν πιθανώς ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η αντιαναβολική δράση των τετρακυκλινών ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στο άζωτο ουρίας αίματος (BUN). Μελέτες έως σήμερα υποδεικνύουν ότι αυτό δεν συμβαίνει με τη χρήση δοξυκυκλίνης σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη θεραπεία ασθενών με βαριά μυασθένεια οι οποίοι ενδέχεται να κινδυνεύουν από επιδείνωση της κατάστασης.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν δοξυκυκλίνη, περιλαμβανομένου του ORACEA, θα πρέπει να συμβουλευθούν να αποφεύγουν την υπερβολική έκθεση στο ηλιακό φως ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία ενόσω λαμβάνουν δοξυκυκλίνη και να διακόψουν τη θεραπεία εάν παρουσιαστεί

φωτοτοξικότητα (π.χ. εξάνθημα δέρματος κλπ). Η χρήση αντηλιακού θα πρέπει να μελετάται. Η θεραπεία θα πρέπει να σταματά με την πρώτη ένδειξη φωτοευαισθησίας.

Όπως συμβαίνει γενικά με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμακευτικών προϊόντων, υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας με τη θεραπεία με δοξυκυκλίνη. Σε περίπτωση ανάπτυξης διάρροιας κατά τη θεραπεία με το ORACEA, η πιθανότητα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει τη διακοπή της δοξυκυκλίνης και την έναρξη ειδικής αντιβιοτικής θεραπείας. Παράγοντες που αναστέλλουν τον περισταλτισμό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε αυτή την περίπτωση.

Το ORACEA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οφθαλμικές εμφανίσεις ροδόχρου ακμής (όπως οφθαλμική ροδόχρου ακμή ή/και βλεφαρίτιδα/φλεγμονή των μείβομιανών αδένων) καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε αυτό τον πληθυσμό. Εάν αυτές οι εκδηλώσεις εμφανιστούν κατά την πορεία της θεραπείας, το ORACEA θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παραπέμπεται σε έναν οφθαλμίατρο.

Στον άνθρωπο, η χρήση τετρακυκλινών κατά την ανάπτυξη των δοντιών ενδέχεται να προκαλέσει μόνιμο δυσχρωματισμό των δοντιών (κίτρινο-γκρι-καφέ). Η αντίδραση αυτή είναι πιο συχνή κατά τη μακροχρόνια χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος αλλά έχει παρατηρηθεί έπειτα από επαναλαμβανόμενες βραχυχρόνιες δόσεις. Έχει επίσης αναφερθεί υποπλασία της αδαμαντίνης. Όσον αφορά άλλες τετρακυκλίνες, η δοξυκυκλίνη σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλοκο ασβεστίου σε οποιοδήποτε ιστό σχηματισμού οστού. Μείωση στην ανάπτυξη της περόνης έχει παρατηρηθεί σε πρόωρα βρέφη στα οποία δίνεται από του στόματος τετρακυκλίνη σε δόσεις των 25 mg/kg κάθε 6 ώρες. Η αντίδραση αυτή φάνηκε ότι είναι αναστρέψιμη όταν διακόπηκε το φαρμακευτικό προϊόν.

Στην περίπτωση βαριάς οξείας αντίδρασης υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλαξία), η θεραπεία με το ORACEA πρέπει να σταματήσει αμέσως και να ληφθούν τα συνήθη μέτρα επείγουσας ανάγκης (π.χ. χορήγηση αντισταμινικών, κορτικοστεροειδών, συμπαθομιμητικών και, εάν απαιτείται, τεχνητής αναπνοής).

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσανοχή γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι ακόλουθες συστάσεις σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δοξυκυκλίνης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων βασίζονται στην εμπειρία με τις μεγαλύτερες δόσεις που χρησιμοποιούνται γενικά σε αντιμικροβιακά σκευάσματα δοξυκυκλίνης παρά με το ORACEA. Ωστόσο, επί του παρόντος, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για διαβεβαίωση ότι οι αλληλεπιδράσεις που περιγράφονται με υψηλότερες δόσεις δοξυκυκλίνης δεν θα συμβούν με το ORACEA.

Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την δοξυκυκλίνη:

Η απορρόφηση της δοξυκυκλίνης από τη γαστρεντερική οδό ενδέχεται να ανασταλεί από δισθενή ή τρισθενή ιόντα όπως το αργίλιο, ο ψευδάργυρος, το ασβέστιο (βρίσκονται για παράδειγμα στο γάλα, σε γαλακτοκομικά προϊόντα και σε χυμούς φρούτων που περιέχουν ασβέστιο), από το μαγνήσιο (βρίσκεται για παράδειγμα σε αντιόξινα) ή από παρασκευάσματα σιδήρου, ενεργό άνθρακα, χολεστυραμίνη, χηλικές ενώσεις βισμούθιου και σουκραλφάρτη. Επομένως τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα ή τρόφιμα θα πρέπει να λαμβάνονται μετά από διάστημα 2 έως 3 ωρών έπειτα από τη λήψη της δοξυκυκλίνης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH ενδέχεται να μειώσουν την απορρόφηση της δοξυκυκλίνης, και θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη δοξυκυκλίνη.

Η κινναπρίλη ενδέχεται να μειώσει την απορρόφηση της δοξυκυκλίνης λόγω του υψηλού περιεχομένου σε μαγνήσιο στα δισκία κινναπρίλης.

Ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, διφαινυλδαντοΐνη, πριμιδόνη, φαινυτοΐνη και χρόνια κατάχρηση αλκοόλ ενδέχεται να επιταχύνουν την αποσύνθεση της δοξυκυκλίνης λόγω της επαγωγής ενζύμων στο ήπαρ μειώνοντας επομένως την ημίσεια ζωής της. Υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις δοξυκυκλίνης ενδέχεται να προκληθούν.

Ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης έχει αναφερθεί ότι μειώνει την ημίσεια ζωής της δοξυκυκλίνης.

Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση:

Όταν η δοξυκυκλίνη χορηγείται λίγο πριν, κατά τη διάρκεια ή έπειτα από δόσεις ισοτρετινοΐνης, υπάρχει η πιθανότητα ενίσχυσης μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων να προκαλέσει αναστρέψιμη αύξηση της πίεσης στην ενδοκρανιακή κοιλότητα (ψευδοόγκος του εγκεφάλου). Επομένως θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχωρήγηση.

Τα βακτηριοστατικά φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβανομένης της δοξυκυκλίνης ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με τη βακτηριοκτόνο δράση της πενικιλίνης και των αντιβιοτικών που περιέχουν β-λακτάμη. Είναι επομένως σκόπιμο η δοξυκυκλίνη και τα αντιβιοτικά που περιέχουν β-λακτάμη να μην χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Άλλες αλληλεπιδράσεις:

Οι τετρακυκλίνες και το μεθοξυφλουράνιο όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό έχει αναφερθεί ότι καταλήγουν σε θανατηφόρο νεφρική τοξικότητα.

Η δοξυκυκλίνη έχει φανεί ότι ενισχύει την υπογλυκαιμική δράση των από του στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων σουλφονυλουρίας. Εάν χορηγηθεί σε συνδυασμό με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να μειώνονται οι δόσεις των σουλφονυλουριών.

Η δοξυκυκλίνη έχει φανεί ότι καταστέλλει τη δραστηριότητα της προθρομβίνης στο πλάσμα ενισχύοντας έτσι τη δράση των αντιπηκτικών του τύπου δικουμαρόλης. Εάν χορηγηθεί σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι παράγοντες πήξης περιλαμβανομένου του INR και, εάν απαιτείται, να μειώνονται οι δόσεις των αντιπηκτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αιμορραγικών συμβάντων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Οι τετρακυκλίνες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν κάποιες περιπτώσεις που κατέληξαν είτε σε αιμορραγία εκ διαφυγής ή σε κύηση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν καταδείξει τερατογόνες επιδράσεις. Στον άνθρωπο, η χρήση τετρακυκλινών κατά τη διάρκεια περιορισμένου αριθμού κύσεων δεν αποκάλυψε οποιαδήποτε ειδική δυσπλασία έως σήμερα.

Η χορήγηση τετρακυκλινών κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κατέληξε σε μόνιμο δυσχρωματισμό των νεογλών δοντιών των απογόνων. Ως αποτέλεσμα, η δοξυκυκλίνη αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Χαμηλά επίπεδα τετρακυκλινών εκκρίνονται στο γάλα σε θηλάζουσες γυναίκες. Η δοξυκυκλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί από θηλάζουσες μητέρες μόνο για βραχυχρόνια χρήση. Η μακροχρόνια

χρήση δοξυκυκλίνης ενδέχεται να καταλήξει σε σημαντική απορρόφηση από το θηλάζον βρέφος και επομένως δεν συνιστάται λόγω του θεωρητικού κινδύνου του δυσχρωματισμού του δοντιών και της μειωμένης οστικής ανάπτυξης του θηλάζοντος βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η δοξυκυκλίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις πιλοτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ORACEA στη ροδόχρου ακμή, 269 ασθενείς έλαβαν 40 mg ORACEA άπαξ ημερησίως και 268 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν συνολικά σε υψηλότερο ποσοστό στους ασθενείς που έλαβαν το ORACEA (13,4%) παρά σε εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (8,6%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το ORACEA, δηλ. αυτές που παρουσιάστηκαν με συχνότητα $\geq 3\%$ με το ORACEA και με συχνότητα τουλάχιστον 1% υψηλότερη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο, ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, διάρροια και υπέρταση.

Ο παρακάτω πίνακας αναγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες με το ORACEA στις πιλοτικές κλινικές δοκιμές, δηλ. ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες η συχνότητα με το ORACEA ήταν μεγαλύτερη από ό,τι η συχνότητα με το εικονικό φάρμακο (κατά $\geq 1\%$).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για αντιβιοτικά τετρακυκλίνης ως κατηγορία αναγράφονται μετά τον πίνακα. Οι κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται είναι:

Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$

Ανεπιθύμητες ενέργειες^a με το ORACEA σε πιλοτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ORACEA στη ροδόχρου ακμή:

Κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνές: Συχνότητα $\geq 1/100$, $< 1/10$
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Παραρρινοκολπίτιδα Μυκητίαση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Κοιλιακό άλγος, άνω Ξηροστομία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος
Έρευνες	Αυξημένες τιμές ASAT Αυξημένη αρτηριακή πίεση Αυξημένη LDH αίματος Αυξημένη γλυκόζη αίματος

^a Ορίζονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες η συχνότητα με το ORACEA ήταν υψηλότερη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (κατά τουλάχιστον 1%).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τετρακυκλίνες:

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Πολύ σπάνιες: Πρωκτογεννητική καντιντίαση

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Σπάνιες: Θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία

Πολύ σπάνιες: Αιμολυτική αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας

Επίσης έχουν υπάρξει αναφορές: Αναφυλακτοειδούς πορφύρας

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες: Καφέ-μαύρος μικροσκοπικός δυσχρωματισμός ιστού θυρεοειδούς έχει αναφερθεί με μακροχρόνια χρήση τετρακυκλινών. Η λειτουργία του θυρεοειδούς είναι φυσιολογική.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Σπάνιες: Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Πολύ σπάνιες: Προβολή πηγών εμβρυϊκού κρανίου σε βρέφη

Η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει εάν παρουσιαστούν αποδείξεις αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης. Οι καταστάσεις αυτές εξαφανίζονται ταχέως όταν διακοπεί το φάρμακο.

Καρδιακές διαταραχές:

Σπάνιες: Περικαρδίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Σπάνιες: Ναυτία, έμετος, διάρροια, ανορεξία

Πολύ σπάνιες: Γλωσσίτιδα, δυσφαγία, εντεροκολίτιδα. Οισοφαγίτιδα και ξέλκωση του οισοφάγου έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ως hyclate άλας σε μορφή καψακίου. Οι περισσότεροι από αυτούς του ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή αμέσως πριν την κατάκλιση.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: Ηπατοτοξικότητα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες και ερυθματώδες, φωτοευαισθησία δέρματος, κνίδωση

Πολύ σπάνιες: Δερματίτιδα αποφολιδωτική, αγγειονευρωτικό οίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση συστηματικού ερυθματώδη λύκου

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Σπάνιες: Αυξημένη ουρία αίματος

Οι τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμακευτικών προϊόντων της κατηγορίας των τετρακυκλινών είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής με το ORACEA, λόγω της μειωμένης δοσολογίας και των σχετικά μειωμένων επιπέδων πλάσματος που εμπλέκονται. Ωστόσο, ο γιατρός θα πρέπει πάντα να γνωρίζει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται και θα πρέπει να παρακολουθεί αναλόγως τους ασθενείς.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Έως σήμερα δεν έχει περιγραφεί σημαντική οξεία τοξικότητα στην περίπτωση εφάπαξ από του στόματος λήψης πολλαπλών θεραπευτικών δόσεων δοξυκυκλίνης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας υπάρχει, ωστόσο, ο κίνδυνος παρεγχυματώδους ηπατικής και νεφρικής βλάβης και παγκρεατίτιδας.

Θεραπεία:

Η συνήθης δόση του ORACEA είναι λιγότερο από τη μισή των συνήθων δόσεων δοξυκυκλίνης που χρησιμοποιούνται για αντιμικροβιακή θεραπεία. Επομένως οι γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι σε πολλές περιπτώσεις υπερδοσολογίας είναι πιθανόν να δημιουργηθούν συγκεντρώσεις δοξυκυκλίνης στο αίμα εντός του θεραπευτικού εύρους για αντιμικροβιακή θεραπεία, για την οποία υπάρχει μεγάλος αριθμός δεδομένων που υποστηρίζουν την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται παρακολούθηση. Σε περιπτώσεις σημαντικής υπερδοσολογίας, η θεραπεία δοξυκυκλίνης θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να λαμβάνονται συμπτωματικά μέτρα όπως απαιτείται.

Η εντερική απορρόφηση μη απορροφημένης δοξυκυκλίνης θα πρέπει να ελαχιστοποιείται μέσω χορήγησης μαγνησίου ή αντιόξινων που περιέχουν άλας ασβεστίου ώστε να δημιουργηθούν μη απορροφήσιμα χηλικά σύμπλοκα με τη δοξυκυκλίνη. Θα πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση πλύσης στομάχου.

Η αιμοκάθαρση δεν τροποποιεί την ημίσεια ζωή της δοξυκυκλίνης και επομένως δεν θα είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση περιπτώσεων υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, Τετρακυκλίνες: Κωδικός ATC: J01AA02.

Μηχανισμός δράσης: Η παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών βλαβών της ροδόχρου ακμής αποτελεί, εν μέρει, εκδήλωση μιας διαδικασίας που προκαλείται από ουδετερόφιλα. Η δοξυκυκλίνη έχει φανεί ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων και διάφορες προ-φλεγμονώδεις αντιδράσεις περιλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη φωσφολιπάση A2, το ενδογενές νιτρικό οξείδιο και την ιντερλευκίνη-6. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Η συγκέντρωση δοξυκυκλίνης στο πλάσμα έπειτα από χορήγηση ORACEA είναι πολύ κάτω από το επίπεδο που απαιτείται για την αναστολή μικροοργανισμών που συχνά σχετίζονται με βακτηριακές νόσους.

In vivo μικροβιολογικές μελέτες χρησιμοποιώντας παρόμοια έκθεση στη δραστική ουσία για 6 έως 18 μήνες δεν μπορούσε να καταδείξει τυχόν επίδραση στην κυρίαρχη βακτηριακή χλωρίδα έπειτα από δειγματοληψία από τη στοματική κοιλότητα, το δέρμα, την εντερική οδό και τον κόλπο. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι μακροχρόνια χρήση του ORACEA μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση ανθεκτικών εντερικών βακτηρίων, όπως τα εντεροβακτήρια και οι εντερόκοκκοι, καθώς και σε εμπλουτισμό ανθεκτικών γονιδίων.

Το ORACEA έχει αξιολογηθεί σε δύο πιλοτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες 16 εβδομάδων σε 537 ασθενείς με ροδόχρου ακμή (10 έως 40 βλατίδες και φλύκταινες, και δύο ή λιγότεροι όζοι). Και στις δύο μελέτες, η μέση μείωση στο συνολικό

αριθμό φλεγμονωδών βλαβών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα ORACEA από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου:

Μέση αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς έως την Εβδομάδα 16 στο συνολικό αριθμό φλεγμονωδών βλαβών:

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Εικονικό φάρμακο (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Εικονικό φάρμακο (N = 144)
Μέση (ΤΑ) αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Μέση διαφορά μεταξύ ομάδων (95% όρια εμπιστοσύνης)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
Τιμή p ^a	0,0001		< 0,0001	

^a Τιμή p για διαφορά θεραπείας στην αλλαγή από τη γραμμή αναφοράς (ANOVA)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Η δοξυκυκλίνη απορροφάται σχεδόν τελείως έπειτα από του στόματος χορήγηση. Έπειτα από του στόματος χορήγηση του ORACEA, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν 510 ng/mL έπειτα από μια εφάπαξ δόση και 600 ng/mL σε σταθερή κατάσταση (Ημέρα 7). Μέγιστα επίπεδα πλάσματος επιτεύχθηκαν γενικά σε 2 έως 3 ώρες έπειτα από τη χορήγηση. Συγχορήγηση με υψηλό σε λιπαρά, υψηλό σε πρωτεΐνη γεύμα που περιλάμβανε γαλακτοκομικά προϊόντα μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα (AUC) της δοξυκυκλίνης από το ORACEA κατά περίπου 20% και μείωσε το μέγιστο επίπεδο πλάσματος κατά 43%.

Κατανομή, μεταβολισμός και απέκκριση:

Η δέσμευση της δοξυκυκλίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι μεγαλύτερη από 90% και ο μεγάλος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 50L. Οι κύριες μεταβολικές οδοί της δοξυκυκλίνης δεν έχουν αναγνωριστεί αλλά επαγωγείς ενζύμων μειώνουν την ημίσεια ζωή της δοξυκυκλίνης.

Η δοξυκυκλίνη απεκκρίνεται στα ούρα και τα κόπρανα ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Μεταξύ 40% και 60% μιας χορηγούμενης δόσης μπορεί να αποδοθεί στα ούρα έως 92 ώρες, και περίπου 30% στα κόπρανα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της δοξυκυκλίνης έπειτα από χορήγηση του ORACEA ήταν περίπου 21 ώρες έπειτα από μια εφάπαξ δόση και περίπου 23 ώρες σε σταθερή κατάσταση.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς:

Η ημίσεια ζωή της δοξυκυκλίνης δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με εξαιρετικά διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Η δοξυκυκλίνη δεν απεκκρίνεται σε μεγάλο βαθμό κατά την αιμοκάθαρση.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την φαρμακοκινητική της δοξυκυκλίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ζώα περιλαμβάνουν υπέρχρωση του θυρεοειδούς και σωληναριακό εκφυλισμό στους νεφρούς. Οι

ενέργειες αυτές παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης 1,5 έως 2 φορές από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπου στους οποίους χορηγήθηκε το ORACEA στην προτεινόμενη δόση. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων παραμένει άγνωστη.

Η δοξυκυκλίνη δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο δραστηριότητα ούτε πειστικές αποδείξεις κλαστογενούς δραστηριότητας. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους σημειώθηκαν στην γυναίκες αυξήσεις σε καλοήθεις όγκους του μαστικού αδένος (ιναδένωμα), της μήτρας (πολύποδες) και του θυρεοειδούς (αδένωμα C-κυττάρων).

Στους αρουραίους, δόσεις δοξυκυκλίνης των 50 mg/kg/ημέρα προκάλεσαν μείωση στη ταχύτητα του σπέρματος σε ευθεία αλλά δεν επηρέασαν τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών ή τη μορφολογία του σπέρματος. Σε αυτή τη δόση η συστηματική έκθεση που παρουσιάστηκε στους αρουραίους είναι πιθανό να ήταν περίπου 4 φορές εκείνη που παρατηρείται σε ανθρώπους που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση του ORACEA. Σε δόσεις μεγαλύτερες από 50 mg/kg/ημέρα η γονιμότητα και η αναπαραγωγική απόδοση επηρεάστηκαν δυσμενώς στους αρουραίους. Μια περι/μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους αποκάλυψε όχι σημαντικές επιδράσεις σε θεραπευτικά σχετικές δόσεις. Η δοξυκυκλίνη είναι γνωστό ότι διαπερνά των πλακούντα και βιβλιογραφικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι τετρακυκλίνες μπορεί να έχουν τοξικές επιδράσεις στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καψάκιο τύπου κελύφους

Ζελατίνη

Σιδήρου οξείδιο μέλαν

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο

Διοξείδιο τιτανίου

Μελάνες εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Προπυλενογλυκόλη

Σιδήρου οξείδιο μέλαν

Ινδικοκαρμίνη

Κόκκινο τροφίμων

Λαμπρό κυανό FCF

D & C κίτρινο No. 10

Opacode Black S-1-8115

Opacode Black S-1-8114

Περιεχόμενα καψακίου

Υπρομελλόζη

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1)

Κιτρικό τριαιθύλιο

Τάλκης

Opadry beige YS-1-17274-A (Υπρομελλόζη 3cP/6cP, διοξείδιο τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, σιδήρου οξείδιο κίτρινο, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, Polysorbate 80)

Σφαιρίδια σακχαρόζης (άμυλο αραβοσίτου, σακχαρόζη)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από αλουμίνιο/PVC/Aclar

Μέγεθος συσκευασίας: 56 καψάκια σε 4 ταινίες των 14 έκαστη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Β. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ORACEA 40 mg σκληρά καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης
δοξυκυκλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg δοξυκυκλίνη (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης σακχαρόζη
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για λοιπές πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Καταπίνονται ολόκληρα, μην θρυμματίζετε ή μασάτε. Να λαμβάνονται μαζί με νερό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Αρ. Παρτίδας:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ ΑΠΟ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟ/PVC/ACLAR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ORACEA 40 mg σκληρά καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης
δοξυκυκλίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Αρ. Παρτίδας

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Γ. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

ORACEA 40 mg σκληρά καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης
Δοξυκυκλίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το ORACEA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το ORACEA
3. Πώς να πάρετε το ORACEA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το ORACEA
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ORACEA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το ORACEA είναι ένα φάρμακο για χρήση σε ενήλικες προκειμένου να μειωθούν τα σπυράκια ή τα κόκκινα εξανθήματα στο πρόσωπο που προκαλούνται από μια κατάσταση που ονομάζεται ροδόχρους ακμή.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ORACEA

Μην πάρετε το ORACEA

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) σε οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν στην οικογένεια των τετρακυκλινών, περιλαμβανομένης της δοξυκυκλίνης ή της μινοκυκλίνης, ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του ORACEA (βλέπε παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος το ORACEA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί από τον 4^ο μήνα και μετά επειδή ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο παιδί. Εάν υποπτεύεστε ή μάθετε ότι είστε έγκυος ενόσω παίρνετε το ORACEA, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- εάν έχετε μια κατάσταση η οποία προκαλεί απώλεια των οξέων στο στομάχι σας (αχλωρυδρία) ή εάν είχατε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στο άνω τμήμα του εντέρου σας (ονομάζεται δωδεκαδάκτυλο).

Το ORACEA δεν πρέπει να λαμβάνεται από βρέφη ή παιδιά κάτω των 12 ετών, επειδή ενδέχεται να προκαλέσει μόνιμο δυσχρωματισμό των δοντιών ή προβλήματα με την ανάπτυξη των δοντιών.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το ORACEA

Ενημερώστε το γιατρό σας

- σε περίπτωση που έχετε ηπατική νόσο
- σε περίπτωση που έχετε ιστορικό προδιάθεσης σε υπερανάπτυξη καντιντίασης ή εάν επί – του παρόντος παρουσιάζετε κάποια στοματική ή κολπική λοίμωξη από ζυμομύκητες ή μύκητες.
- σε περίπτωση που πάσχετε από τη μυϊκή νόσο που ονομάζεται βαριά μυασθένεια

- σε περίπτωση που πάσχετε από κολίτιδα
- σε περίπτωση που πάσχετε από ερεθισμό ή εξέλκωση του οισοφάγου
- σε περίπτωση που έχετε τον τύπο της ροδόχρου ακμής που επηρεάζει τα μάτια
- εάν εκθέτετε το δέρμα σας σε ισχυρό ηλιακό φως ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία, επειδή ενδέχεται να παρουσιαστεί εξαιρετικά βαρύ ηλιακό έγκαυμα σε ορισμένους ανθρώπους που λαμβάνουν δοξυκυκλίνη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση αντηλιακού προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ηλιακού εγκαύματος και θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του ORACEA εάν το δέρμα σας πάθει ηλιακό έγκαυμα.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το ORACEA και ορισμένες άλλες φαρμακευτικές αγωγές ενδέχεται να μην λειτουργούν σωστά όταν λαμβάνονται μαζί. Ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με τις φαρμακευτικές αγωγές που λαμβάνετε ή σχεδιάζετε να λάβετε ενόσω παίρνετε το ORACEA.

- Το ORACEA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με το φάρμακο ισοτρετινοΐνη λόγω του κινδύνου αυξημένης πίεσης στον εγκέφαλο. Η ισοτρετινοΐνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με βαριά περίπτωση ακμής.
- Μην παίρνετε αντιόξινα, πολυβιταμίνες ή άλλα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο (όπως γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα και χυμούς φρούτων που περιέχουν ασβέστιο), αργίλιο, μαγνήσιο (περιλαμβανομένων δισκίων κιναιπρίλης, τα οποία λαμβάνονται για υψηλή αρτηριακή πίεση), σίδηρο ή βισμούθιο, ή χολεστυραμίνη, ενεργό άνθρακα ή σουκραλφάρτη μέχρι 2 έως 3 ώρες μετά τη λήψη του ORACEA. Τα φάρμακα αυτά ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του ORACEA εάν ληφθούν ταυτόχρονα.
- Άλλες θεραπείες για έλκη και καύσο στομάχου ενδέχεται επίσης να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του ORACEA και δεν θα πρέπει να λαμβάνονται μέχρι τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του ORACEA.
- Σε περίπτωση που παίρνετε αντιπηκτικά, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να κάνει κάποιες αλλαγές στη δόση των αντιπηκτικών σας.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε ορισμένες θεραπείες για το διαβήτη, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να ελέγξει εάν η δόση της θεραπείας για το διαβήτη χρειάζεται να αλλάξει.
- Υπάρχει πιθανότητα το ORACEA να μειώσει την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, καταλήγοντας σε εγκυμοσύνη.
- Το ORACEA ενδέχεται να κάνει ορισμένα αντιβιοτικά, περιλαμβανομένων των πενικιλινών, λιγότερο αποτελεσματικά.
- Η λήψη βαρβιτουρικών (υπνωτικών χαπιών ή βραχυχρόνιων παυσίπων), ριφαμικίνης (φυματίωση), καρβαμαζεπίνης (επιληψία), διφαινυλδαντοΐνης και φαινυτοΐνης (επιληπτικές κρίσεις του εγκεφάλου), πριμιδόνης (αντισπασμωδικό) ή κυκλοσπορίνης (μεταμόσχευση οργάνων) ενδέχεται να μειώσει το χρόνο που το ORACEA παραμένει ενεργό στο σύστημά σας.
- Χρησιμοποιώντας το ORACEA με το γενικό αναισθητικό μεθοξυφλουράνιο ενδέχεται να προκληθούν σοβαρές βλάβες στους νεφρούς σας.

Λήψη του ORACEA με τροφές και ποτά

Να παίρνετε πάντα το ORACEA με επαρκή ποσότητα νερού για να καταπίνετε το καψάκιο, καθώς αυτό μειώνει τον κίνδυνο ερεθισμού ή έλκους στο λάρυγγα ή τον οισοφάγο.

Μην παίρνετε γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα ταυτόχρονα με το ORACEA καθώς τα προϊόντα αυτά περιέχουν ασβέστιο το οποίο ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα του ORACEA. Αφήστε να περάσουν 2 έως 3 ώρες μετά την ημερήσια δόση του ORACEA προτού πιείτε ή καταναλώσετε γαλακτοκομικά προϊόντα.

Κύηση και θηλασμός

Το ORACEA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται *κατά την κύηση καθώς ενδέχεται να προκαλέσει μόνιμο δυσχρωματισμό των δοντιών του αγέννητου παιδιού.*

Το ORACEA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για μεγάλα χρονικά διαστήματα από θηλάζουσες μητέρες καθώς ενδέχεται να προκαλέσει δυσχρωματισμό του δοντιών και μειωμένη οστική ανάπτυξη του θηλάζοντος βρέφους.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το ORACEA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του ORACEA

Το ORACEA περιέχει ζάχαρη (σακχαρόζη). Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ORACEA

Πάντοτε να παίρνετε το ORACEA αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θα πρέπει να παίρνετε ένα καψάκιο ORACEA κάθε ημέρα το πρωί. Να καταπίνετε το καψάκιο ολόκληρο και να μην το μασάτε.

Θα πρέπει να παίρνετε το ORACEA μαζί με ένα ολόκληρο ποτήρι νερό ενόσω κάθεστε ή είστε όρθιοι προκειμένου να αποφευχθεί ερεθισμός του λάρυγγα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ORACEA από την κανονική

Εάν πάρετε υπερδοσολογία του ORACEA, υπάρχει κίνδυνος βλάβης στο ήπαρ, τους νεφρούς ή το πάγκρεας.

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια του ORACEA από το κανονικό, ζητήστε αμέσως τη συμβουλή του γιατρού σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ORACEA

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ORACEA

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το ORACEA μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας .

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το ORACEA μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρουσιαστούν συχνά (επηρεάζουν 1 έως 10 χρηστές στους 100) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ORACEA:

- Φλεγμονή της μύτης και του λαιμού
- Φλεγμονή των κόλπων
- Μυκητίαση
- Άγχος
- Κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα
- Υψηλή ή αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Διάρροια
- Άλγος στο άνω τμήμα της κοιλιάς
- Ξηροστομία
- Οσφυαλγία
- Άλγος
- Αλλαγές σε ορισμένες εξετάσεις αίματος (ποσότητα γλυκόζης στο αίμα ή εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρουσιαστούν σπάνια (επηρεάζουν 1 έως 10 χρηστές στους 10,000) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την κατηγορία φαρμάκων στην οποία ανήκει το ORACEA (τετρακυκλίνες):

- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας) σε ολόκληρο το σώμα*
- Αλλαγές στον αριθμό ή το είδος ορισμένων αιμοσφαιρίων
- Αυξημένη πίεση στον εγκέφαλο
- Φλεγμονή στη μεμβράνη που περιβάλλει την καρδιά
- Ναυτία, έμετος, ανορεξία
- Βλάβη στο ήπαρ
- Δερματικά εξανθήματα ή κνίδωση
- Μη φυσιολογική αντίδραση του δέρματος στο ηλιακό φως
- Αυξημένο επίπεδο ουρίας στο αίμα

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρουσιαστούν πολύ σπάνια (επηρεάζουν λιγότερο από 1 χρήστη στους 10,000) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την κατηγορία φαρμάκων στην οποία ανήκει το ORACEA (τετρακυκλίνες):

- Αλλεργική αντίδραση προκαλώντας διόγκωση των οφθαλμών, των χειλέων ή της γλώσσας*
- Λοίμωξη από ζυμομύκητες γύρω από τον πρωκτό ή τα γεννητικά όργανα
- Βλάβη στα ερυθροκύτταρα (αιμολυτική αναιμία)
- Φλεγμονή της γλώσσας
- Δυσκολία στην κατάποση
- Φλεγμονή του εντέρου
- Φλεγμονή ή εξέλκωση του οισοφάγου
- Φλεγμονή του δέρματος προκαλώντας φολιδώση
- Επιδείνωση της νόσου του ανοσοποιητικού συστήματος που είναι γνωστή ως συστηματικός ερυθρενιάκος (SLE)

* Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή πηγαίνετε στα επείγοντα περιστατικά εάν σας παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διογκωμένο πρόσωπο, χείλη, γλώσσα και λαιμός, δυσκολία στην αναπνοή, κνίδωση ή κνησμός στο δέρμα και τα μάτια, ή ταχυκαρδία (αίσθημα παλμών) και τάσεις λιποθυμίας. Οι επιδράσεις αυτές ενδέχεται να είναι συμπτώματα βαριάς αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησίας).

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ORACEA

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το ORACEA μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και την κυψέλη μετά τον αρ. παρτίδας. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το ORACEA

Η δραστική ουσία είναι η δοξκυκλίνη. Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg δοξκυκλίνη (ως μονοϋδρική).

Τα άλλα συστατικά είναι:

υπρομελλόζη, συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1), κίτρινο τριαιθύλιο, τάλκης, opadry beige YS-1-17274-A (υπρομελλόζη 3cP/6cP, διοξείδιο τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, σιδήρου οξείδιο κίτρινο, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, Polysorbate 80), σφαιρίδια σακχαρόζης (άμυλο αραβοσίτου, σακχαρόζη).

Καψάκια: ζελατίνη, σιδήρου οξείδιο μέλαν, σιδήρου οξείδιο ερυθρό, σιδήρου οξείδιο κίτρινο, διοξείδιο τιτανίου

Μελάνη εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, σιδήρου οξείδιο μέλαν, ινδικοκαρμίνη, κόκκινο τροφίμων, λαμπρό κυανό FCF, D & C κίτρινο No. 10, Opacode black S-1-8115, Opacode black S-1-8114.

Εμφάνιση του ORACEA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το ORACEA είναι σκληρό καψάκιο τροποποιημένης αποδέσμευσης.

Τα καψάκια είναι μπεζ χρώματος και φέρουν τη σήμανση «CGPI 40».

Κάθε συσκευασία περιέχει 56 καψάκια.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ο παραγωγός που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της παρτίδας είναι:

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ(ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

Ο αιτών πρέπει να διεξαγάγει μικροβιολογική μελέτη για τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, προκειμένου να διασαφηνιστεί πλήρως ο κίνδυνος εμφάνισης ανθεκτικότητας στη μικροβιακή χλωρίδα της γαστρεντερικής και άνω αναπνευστικής οδού που σχετίζεται με τη μακροχρόνια χρήση του Otacea και να δεσμευθεί για την υποβολή πρωτοκόλλου μελέτης εντός 3 μηνών από την έγκριση. Ο σκοπός, ο σχεδιασμός και τα τελικά σημεία της μελέτης πρέπει να εναρμονίζονται με τα αντίστοιχα παρόμοιων κλινικών δοκιμών δημοσιευμένων στη βιβλιογραφία. Επίσης, ο αιτών πρέπει να ολοκληρώσει την εν λόγω μελέτη και να υποβάλλει αναφορά εντός εύλογου χρονικού διαστήματος (π.χ 2 έτη) από την ημερομηνία έγκρισης.