

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐ(K) A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA	40 mg	Módosított hatóanyagleadású kemény kapszula	Oralis
Finnország		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA	40 mg	Retard kemény kapszula	Oralis
Németország		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA	40 mg	Retard kemény kapszula	Oralis
Írország		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA ¹	40 mg	Módosított hatóanyagleadású kemény kapszula	Oralis
Olaszország		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA	40 mg	Retard kemény kapszula	Oralis
Luxemburg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA	40 mg	Retard kemény kapszula	Oralis
Hollandia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA ²	40 mg	Retard kemény kapszula	Oralis
Svédország		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA	40 mg	Módosított hatóanyagleadású kemény kapszula	Oralis

¹ Név törzskönyvezése folyamatban

² Név törzskönyvezése folyamatban

Egyesült Királyság		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germany	ORACEA	40 mg	Retard kemény kapszula	Oralis
-----------------------	--	---	--------	-------	------------------------	--------

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKOLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ ORACEA TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A rosacea (a bőrfelület kivörösödése) egy jól ismert krónikus bőrbetegség, amelyre a nyugalmi időszakok (remisszió) és a fellángolások váltakozása jellemző, és amely elsősorban az arcbőrt érinti, ezáltal a fizikai kellemetlenségek mellett jelentős pszichológiai problémákat is okoz. A rosacea kezelésének fő célkitűzése a papulo-pustulosus léziók számának és kiterjedésének csökkentése, míg az erythema és a telangiectasia összetevők enyhítése jóval nehezebb. Az EU-ban jelenleg széles körben engedélyezett, metronidazolt vagy azelainsavat tartalmazó, naponta kétszer alkalmazandó terápiás készítmények hatására helyi szövődmények léphetnek fel, például bőrirritáció és a rosacea súlyosbodása. Az általában napi 100-200 mg dózisban alkalmazott, jól dokumentált biztonságossági profillal rendelkező doxiciklint több mint 25 éve, széles körben használják a klinikai gyakorlatban, különböző fertőző betegségek kezelésére. A doxiciklin számos nemzetközi iránymutatás szerint általánosan javasolt szer a rosacea kezelésére, de erre az indikációra csak az EU néhány országában engedélyezett. Ebből következően a klinikai gyakorlatban széles körben elterjedt a doxiciklin engedélyezett indikáción kívüli (off-label) használata az *acne vulgaris* hosszú távú (néhány hónaptól több évig terjedő) kezelésére, általában magasabb (100 mg naponta) dózisban, mint az Oracea esetében javasolt mennyiség (40 mg naponta). Ennek következtében valószínűleg nő a mellékhatások kockázata, például a normál baktériumflóra rezisztenciájának kialakulása. Ezért az Oracea (40 mg-os doxiciklin tabletták) vonatkozó jelenlegi kérelem nem új kémiai entitásról szól, hanem egy olyan kiegészítés kialakítására törekszik, amely napi egyszeri orális alkalmazás mellett kiegyensúlyozott doxiciklin plazma koncentrációt eredményez a gyulladásgátló, de még nem baktériumellenes szinten.

Az eljárást a CHMP elé terjesztették, amely számos kérdést vetett fel a kérdések, illetve az azt követő megadotlan kérdések jegyzékében, amelyekre a kérelmező válaszokat fogalmazott meg.

A CHMP úgy vélte, hogy a doxiciklin (100-200 mg naponta) biztonságossága a több évtizedes klinikai alkalmazás révén megfelelően bizonyított, ami újabb biztosítékot jelent az Oracea alacsonyabb dózisának tolerálhatóságára. A klinikai tanulmányok során nem fordultak elő súlyos, a kezeléssel összefüggő mellékhatások, és úgy tűnt, hogy a tolerálhatóságot sem befolyásolja a betegek neme vagy a betegség súlyossága. A doxiciklin magasabb, baktériumellenes, esetenként rezisztencia kialakulásához és opportunisták kórokozók elszaporodásához vezető dózisával ellentétben a 40 mg/nap dózisú doxiciklinnel szerzett hosszú távú klinikai tapasztalatok kedvező tolerálhatóságot igazolnak. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során sem váltak ismertté újabb biztonságossági problémák. Összességében a becslések szerint az engedélyezéstől számítva 2007. novemberig bezárólag az USA-ban 400 000 Oracea-receptet írtak fel, és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok között sem merültek fel újabb biztonságossági problémák.

A hatékonyságot illetően a kérelmező két III. fázisú, kettős vak, véletlen besorolásos kialakítású, több mint 530 beteg bevonásával végzett vizsgálattal bizonyította, hogy a monoterápiában alkalmazott Oracea klinikai hatékonyságot mutatott a papulo-pustulosus léziók számának csökkentése terén. Az Oracea mindkét tanulmányban szignifikáns mértékben kedvezőbb eredményeket mutatott, mint a placebo. Mivel szabályos dózis-hatás vizsgálatokat nem végeztek, a dózis-hatás összefüggések tanulmányozására a III. fázisú vizsgálat adatait elemezték. A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a nagyobb mg/kg dózisok hatására emelkedtek a plazma koncentrációk, ugyanakkor a klinikai hatékonyság nem nőtt, valamint a gyulladásgátló dózisban (40 mg-os kiegészítés) adott doxiciklin maximális gyulladásgátló hatást biztosított a rosacea kezelése során. Ezenfelül, a lokálisan alkalmazott metronidazollal kombinált Oracea (40 mg doxiciklin) és a 100 mg doxiciklin napi dózisokat összehasonlító vizsgálat előzetes eredményei alátámasztják az Oracea-dózist tartalmazó kezelési protokoll egyenrangúságát. Amennyiben a javasolt indikáció tükrözi a kulcsfontosságú vizsgálatok elsődleges végpontját, ahogy az jelenleg javasolt, a CHMP úgy vélte, hogy a hatékonyság megfelelően bizonyítottnak tekinthető a csatolt III. fázisú vizsgálatokban részt vevő populációkban.

A kérelmező foglalkozott azzal az aggállyal, hogy nem került bemutatásra összehasonlítható (comparator) vizsgálat. Érvelése szerint ebben az esetben nem volt szükség olyan, kontrollal végzett klinikai vizsgálatra, amelyben aktív összehasonlítható szer, például szisztémás doxiciklint használnak, hiszen a fejlesztési program összhangban volt több ICH-iránymutatással, például a CPMP/ICH/291/95 és CPMP/ICH/135/95 jelzésével, amelyek szerint nem szükséges az aktív összehasonlítható szer alkalmazása, valamint az E10 iránymutatással a klinikai vizsgálatok kontrollcsoportjának kiválasztásához (CPMP/ICH/364/96), amely támogatja a placebo kontrollcsoport használatát, mint a legmegfelelőbb kialakítást, ha etikai és gyakorlati szempontból megvalósítható. A kérelmező érvelése szerint az aktív kezelésekkel történő összehasonlítás az Oracea esetében nem praktikus vagy nem indokolt. Ráadásul nem áll rendelkezésre jól körülírt összehasonlítható szer, mivel a doxiciklin (100 mg naponta) csak igen kevés EU-országban indikált rosaceára, ami további nehézségeket vetne fel azáltal, hogy két nem engedélyezett terápiát (100 mg doxiciklin és Oracea) kellene összehasonlíteni egyetlen vizsgálat keretében. Ennek ellenére végeztek vizsgálatokat az Oracea hatékonyságának és biztonságosságának elemzésére aktív kezeléssel, például metronidazzal összehasonlítva, amelyek azt mutatták, hogy a metronidazol alternatívájaként alkalmazott Oracea sokkal kedvezőbb hatást ér el, mint az egymagában adott metronidazol, és hogy a hatékonyságot illetően nem volt különbség az alacsony, illetve a magas dózisú doxiciklin között. A CHMP egyetértett az ICH iránymutatásokkal, kijelentve, hogy nincs szükség aktív összehasonlítható szerre, ha etikai és gyakorlati szempontokból célszerű a placebo alkalmazása a kontrollcsoportban. Úgy tekintették, hogy a tanulmány beválasztási kritériumai által meghatározott rosacea-indikáció megfelel ezeknek a követelményeknek. Ennek megfelelően a CHMP arra az álláspontra helyezkedett, hogy az Oracea klinikai hatékonysága megfelelően igazolt a két placebo-kontrollal végzett, III. fázisú vizsgálat által, és a kérdéskört lezártak nyilvánította.

A rezisztencia kiváltásának kockázatát illetően a kérelmező több tanulmány eredményeit mutatta be, amelyek szerint a 100 mg dózisú doxiciklin a szájbüregi és a bélcsatornában lévő baktériumflórában kifejezetten előidézi a rezisztens törzsek megjelenését. A kis dózisú doxiciklin (40 mg naponta) esetében hat tanulmányban foglalkoztak a rezisztencia megjelenésével, középpontban a bélcsatornában, a fogíny alatt, a nyálban és a bőrön található baktériumflórákra gyakorolt hatásokkal. A Walker és mások által 2005-ben közzétett kettős vak, placebo-kontrollal végzett tanulmányban a napi kétszer szedett, 20 mg-os doxiciklin hatásait vizsgálva nem észleltek statisztikailag szignifikáns eltéréseket az aktív vegyülettel és a placebóval kezelt csoportok között, a doxiciklin- vagy multidrog-rezisztens baktériumok megjelenését tekintve a széklet-, illetve hüvelyi mintákban. A megcélzott terület baktériumainak doxiciklin-expozícióját illetően a kérelmező több közleményre hivatkozott, amelyek megállapításai szerint a megcélzott területeken az antibakteriális aktivitású szer kialakuló koncentrációja igen alacsony lesz, ami nagyon csekély rezisztencia-szelekciós kockázatot von maga után. A 40 mg dózisú, módosított felszabadulású doxiciklin beadását követően a doxiciklin legmagasabb kiválasztott koncentrációjának értéke 0,03–0,16 mg/L között lesz valamennyi kiválasztási mechanizmus vonatkozásában. A doxiciklin plazmafehérjékhez, hámszövethez és székletbe való kötődését figyelembe kell venni, mivel a 40 mg-os doxiciklin-dózis bevétele után csak a szabad doxiciklin-frakció (10%) mutat antibakteriális aktivitást. A kérelmező által szintén bemutatott adatok szerint hat placebo-kontrollal, több mint 400 beteg részvételével végzett tanulmányban a 40 mg/nap dózisú doxiciklinnel végzett hosszú távú kezelést követően nem észlelték a rezisztencia növekedését a gasztrointesztinális rendszer (széklet), a hüvely, a bőr, a nyál, illetve a fogászati felrakódások (plakk) mikrobiológiai flóráiban, ami összhangban van a megcélzott területeken végzett farmakokinetikai mérések eredményeivel. A fenti eredmények alapján tudományosan elfogadható az a következtetés, hogy az alacsony dózisú doxiciklin által a normál flórára – beleértve az *E. coli*, az *Enterococcus*, a *Staphylococcus* és a *Streptococcus* baktériumokat – gyakorolt hatások gyakorlatilag nem léteznek, és a rezisztencia kiváltásának kockázata elhanyagolható.

A CHMP tudomásul veszi, hogy a rendelkezésre bocsátott vizsgálatok és farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy az Oracea (napi 40 mg doxiciklin) esetében kisebb az esélye a normál flórában kialakuló rezisztenciának, mint a naponta szedett, 100 mg dózisú doxiciklin esetében, ezért ezt a problémakört nem tekintik olyan akadályozó tényezőnek, amely kizárhatná a termék engedélyezését. Ugyanakkor kifejezetten kíváncsi a hosszú távon alkalmazott doxiciklin-kezelés ökológiai hatásainak

alaposabb megismerése, ezért a kérelmezőt felkérték, hogy vállalja egy jól megtervezett, forgalomba hozatal utáni klinikai tanulmány protokolljának elkészítését és megküldését validálás céljából, amely a rezisztencia megjelenését vizsgálja a releváns baktériumcsoportokban a bélcsatornában és a felső légutakban, valamint hogy a jóváhagyástól számított 3 hónapon belül ennek megfelelően végezze el a vizsgálatot. Az ebből a vizsgálatból származó eredményeket az érintett nemzeti illetékes hatóságokhoz is be kell nyújtani értékelés céljából. A kérelmezőnek emellett be kell építenie a fenti problémákkal kapcsolatos információkat az alkalmazási előírás 4.4 és 5.1 szakaszába.

Végezetül a CHMP elismerte, hogy a rosaceában szenvedő betegeket nehezen lehet különböző alcsoportokba sorolni, mivel a tünetek gyakran átfedéseket mutatnak az egyes alcsoportok között, ezért azzal is egyetértett, hogy az Oracea a papulák és pustulák kezelését célozza a rosacea tünetegyüttes egészének vagy egy bizonyos alcsoportnak a kezelése helyett. A CHMP ugyancsak megfelelőnek találta a nodulusok számával kapcsolatos kizárási kritériumokra vonatkozó magyarázatot, mivel a javasolt indikáció szerint a nodulusokra nem gyakorol hatást az Oracea. Az erythemát illetően a CHMP úgy vélte, hogy az erythema gyakorolt kedvező hatás hiánya ellenére semmilyen jel nem utal arra, hogy az erythema rosszabbodna az Oracea-kezelés folyamán. Ezen túlmenően a CHMP azon a véleményen volt, hogy bár a napi 40 mg-os dóziszú doxiciklinről nem bizonyították, hogy hatékony lenne a szemtáját érintő (okuláris) rosaceában szenvedő betegeknél, a szakirodalmi adatok és a két, placebo-kontrollal végzett vizsgálatból benyújtott eredmények nem utaltak különleges biztonságossági problémákra ebben az alcsoportban. A CHMP javasolta az alkalmazási előírás 4.4 szakaszának módosítását annak érdekében, hogy minimálisra csökkenjen az okuláris rosaceában szenvedő betegek kezeléstől való eltanácsolásának kockázata. A CHMP úgy vélekedett, hogy a kérelmező által említett felmérés releváns volt, és azt mutatta, hogy a papulo-pustulosus léziókat a bőrgyógyászok nehézségek nélkül felismerik, ami által minőségi és mennyiségi mérési adat is keletkezik, ezért a jelenleg javasolt indikációt klinikai szempontból alkalmazhatónak és praktikusnak tekintette.

Összefoglalva, a CHMP álláspontja szerint az archórt érintő rosaceában szenvedő felnőtteknél az Oracea hatékonysága a papulo-pustulosus léziók csökkentésében megfelelően alátámasztott. Megfelelő megerősítést ad a magasabb doxiciklin dózissal (napi 100-200 mg) végzett hosszú távú kezelésekkal kapcsolatos széles körű klinikai tapasztalat, valamint az a tény, hogy valamennyi III. fázisú vizsgálat azt jelzi, hogy az Oracea jól tolerált, és a placebohoz hasonló biztonságossági profillal rendelkezik. Ugyanakkor az antibiotikum-rezisztens törzsek normál flórából való kiszелеktálódását illető kockázat hiányát alátámasztó vizsgálatokat a CHMP nem tartotta teljes mértékben meggyőzőnek az alkalmazott módszerek korlátai miatt. Ebből következően a CHMP előírta a kérelmező számára, hogy vállaljon kötelezettséget egy megfelelő, forgalomba hozatal utáni tanulmány elvégzésére, hogy megismerjék az Oracea hosszú távú alkalmazásához társuló, a bélcsatorna és a felső légutak baktérium flóráját érintő rezisztencia megjelenésének kockázatát. A tanulmány tárgya, kialakítása és végpontjai legyenek összhangban a szakirodalomban közölt hasonló tanulmányokéval, a vizsgálati protokollt pedig a jóváhagyástól számított 3 hónapon belül hitelesítésre meg kell küldeni a referencia tagállam nemzeti illetékes hatósága részére. A kérelmezőnek a jóváhagyástól számított elfogadható határidőn (pl. 2 éven) belül be kell fejeznie ezt a tanulmányt, és erről jelentést kell benyújtania. A kérelmező számára ezenkívül előírták, hogy dolgozza át az Oraceára vonatkozó alkalmazási előírás 4.4 és 5.1 szakaszát, mivel az okuláris rosaceában szenvedő betegekről nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat, amint az az elfogadott, átdolgozott termékinformációból kiderül.

Az Oracea haszon/kockázat arányának értékelése során figyelembe vették a jelenlegi helyzetet a rosacea korlátozott kezelési lehetőségeivel, valamint azt a tényt, hogy az Oracea várhatóan alternatívát fog jelenteni a nemzetközi iránymutatásokhoz képest, amelyek a doxiciklin (vagy más tetraciklin-származékok) engedélyezett indikáción kívüli (off-label) alkalmazását javasolják a rosacea kezelésére, ami által csökkenni fog a nem kívánt események kockázata. A fentiek alapján tehát a CHMP úgy véli, hogy az Oracea vagy hasonló szisztémás gyógyszerek forgalomba hozatalának előnyei a jelenlegi javallatban meghaladják a rezisztencia kialakulásával kapcsolatos esetleges káros hatások kockázatát, ezért a haszon/kockázat arányt kedvezőnek találja.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA

Mivel:

- A CHMP álláspontja szerint kielégítő bizonyítást nyert, hogy az arcbőrt érintő rosaceában szenvedő, felnőtt korú betegeknél az Oracea hatékony a papulo-pustulososus léziók csökkentésében,
- A CHMP megfelelően toleráltnak ítélte az Oraceát, és elfogadta a biztonságossági profilt azzal a kitéttel, hogy a kérelmezőt kötelezi egy forgalomba hozatal utáni tanulmány elvégzésére a IV. mellékletben leírtak szerint, valamint a III. mellékletben található alkalmazási előírás átdolgozására,
- A CHMP álláspontja szerint az Oracea vagy hasonló szisztémás gyógyszerek forgalomba hozatalának előnyei a jelenlegi javallatban meghaladják a rezisztencia kialakulásával kapcsolatos esetleges káros hatások kockázatát, ezért a haszon/kockázat arányt kedvezőnek értékeli,

A CHMP javasolta az Oraceára vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek megadását, amihez az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a III. mellékletben található. A forgalomba hozatali engedély feltételei a IV. mellékletben szerepelnek.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A.ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszulák

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg doxiciklin (monohidrát formában) kapszulánként.

Segédanyag: 102 – 150 mg szacharóz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

Bézs színű kapszula, 2-es méretű, „CGPI 40” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ORACEA alkalmazása a felnőttkori facialis rosacea papulopustulosus elváltozásainak mérséklésére javallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek, beleértve az idős betegeket is:

A napi adag 40 mg (1 kapszula). A kapszulát reggel kell bevenni megfelelő mennyiségű vízzel, a nyelvcső irritáció és kifeléyesedés kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

A betegeket 6 hét kezelés után kell értékelni és – amennyiben nem látható hatás – meg kell fontolni a kezelés leállítását. Klinikai vizsgálatok során 16 hétig kezelték betegeket. A kezelés megszakítása esetén az elváltozások jellemzően az utánkövetés 4 hete során újultak ki. Ezért javasolt a betegek vizsgálata a kezelés leállítását követő negyedik héten.

Veseelégtelenség

Nem szükséges az adag módosítása veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében.

Májkárosodás

Az ORACEA fokozott körültekintéssel alkalmazandó májkárosodással rendelkező vagy potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerkészítményeket szedő betegek esetében (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A doxiciklin alkalmazása 12 év alatti gyermekek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal, egyéb tetraciklinekkel vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Csecsemők és 12 év alatti gyermekek.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.6 pont).

Ismert vagy gyanított achlorhydria esetében, vagy a duodenumot megkerülő vagy kizáró műtéten átesett betegeknek a doxiciklin adása tilos.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ORACEA olyan összetételben tartalmazza a doxiciklint, hogy a plazmaszint az antimikróbas hatás küszöbszintje alatt maradjon. Az ORACEA-t nem szabad doxiciklinre érzékeny (vagy feltételezhetően érzékeny) kórokozók által okozott fertőzések kezelésére alkalmazni.

A tetraciklineket szilárd adagolási formában tartalmazó készítmények nyelőcső irritációt és kifeléelyesedést okozhatnak. A nyelőcső irritáció és kifeléelyesedés megelőzése érdekében megfelelő folyadékkal (vízzel) kell bevenni ezt a gyógyszerkészítményt (lásd 4.2 pont). Az ORACEA-t egyenesen ülő vagy álló testhelyzetben kell bevenni.

Bár az ORACEA-val végzett klinikai vizsgálatok során nem észlelték opportunist mikroorganizmusok (például élesztőgombák) elszaporodását, nagyobb dózisú tetraciklin-kezelés a nem érzékeny mikroorganizmusok, például gombák elszaporodását okozhatja. Bár nem észlelték az ORACEA-val végzett klinikai vizsgálatok során, a nagyobb dózisú tetraciklin-kezelés fokozhatja a hüvely candidiasis incidenciáját. Az ORACEA körültekintéssel alkalmazandó olyan betegek esetében, akiknek anamnézisében candidiasisra való fogékonyság szerepel. Felülfertőződés gyanúja esetén megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve az ORACEA-kezelés leállításának megfontolását.

A nagyobb dózisú tetraciklin-kezelés rezisztens bélbaktériumok (például enterococcusok és enterobacteriumok) megjelenését okozhatja. Bár az alacsony dózisú doxiciklinnel (40 mg/nap) végzett klinikai vizsgálatok során nem észlelték, a normális mikroflórában kialakuló rezisztencia kockázata nem zárható ki az ORACEA-kezelés mellett.

Az ORACEA-val kezelt betegek doxiciklin vérszintjei alacsonyabbak, mint azoké, akiket a szokványos antimikróbas összetételű doxiciklin-készítményekkel kezelnek. Mivel azonban nem állnak rendelkezésre ezen alacsonyabb dózis májkárosodott betegek körében történő alkalmazásának biztonságosságát igazoló adatok, az ORACEA csak fokozott körültekintéssel alkalmazható májkárosodásban szenvedő, vagy potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerkészítményeket szedő betegek esetében. A tetraciklinek antianabolikus hatása a vér karbamid-nitrogén szintjének emelkedését okozhatja. A mostanáig elvégzett vizsgálatok azt mutatják, hogy ez nem következik be károsodott vesefunkciójú betegek doxiciklin-kezelése során.

Fokozott körültekintés szükséges myasthenia gravisban szenvedő betegek kezelése során, akiknél fennállhat a betegség súlyosbodásának kockázata.

A doxiciklint, például az ORACEA-t szedő valamennyi beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy kerülje a túlzott napfényt illetve a mesterséges ibolyántúli sugárzást a doxiciklin szedése alatt, és fototoxicitás (például bőrkiütés, stb.) fellépése esetén hagyja abba a kezelést. Megfontolandó fényszűrő és fényvédő készítmények alkalmazása. A kezelést a fényérzékenység első jelének észlelésekor abba kell hagyni.

Amint az az antimikrobás gyógyszerkészítmények használatára általánosságban jellemző, úgy a doxiciklin-kezelés mellett is fennáll a pseudomembranosus colitis kialakulásának kockázata. ORACEA-kezelés során fellépő hasmenés esetén gondolni kell pseudomembranosus colitis kialakulásának lehetőségére, és meg kell kezdeni a megfelelő kezelést. Ez a doxiciklin-kezelés felfüggesztését és specifikus antibiotikum-terápia bevezetését jelentheti. A perisztaltikát csökkentő gyógyszerek nem alkalmazhatók ebben az esetben.

Az ORACEA nem alkalmazható a rosacea szemtüneteivel rendelkező betegek esetén (például ocularis rosacea és/vagy blepharitis/meibomianitis), mert ebben a betegcsoportban a hatásosságot és a biztonságosságot nem támasztja alá elegendő adat. Ha ezek a tünetek a kezelés során jelentkeznek, az Oracea alkalmazását abba kell hagyni, és a beteget szemész szakorvoshoz kell utalni.

Emberek esetében a tetraciklinek fogfejlődés ideje alatt történő alkalmazása a fogak maradandó (sárgás-szürkés-barnás) elszíneződését okozhatja. Ez a reakció gyakoribb a gyógyszer hosszú távú alkalmazása során, de megfigyelték ismételt rövid távú kúrák mellett is. Beszámoltak fogzománc hypoplasiáról is. Egyéb tetraciklinekhez hasonlóan a doxiciklin is stabil kalcium-komplexet képez bármely csontképző szövetben. A fibula-növekedés csökkenését figyelték meg koraszülöttekben 6 óránként, szájon át adott, 25 mg/kg dózisú tetraciklin-kezelés mellett. Ez a reakció reverzibilisnek bizonyult a gyógyszer adagolásának felfüggesztését követően.

Súlyos akut túlérzékenységi reakció esetén (például anaphylaxia) az ORACEA-kezelést azonnal fel kell függeszteni, és a beteget a szokásos sürgősségi ellátásban kell részesíteni (például antihisztaminok, kortikoszteroidok, szimpatomimetikumok alkalmazása, és szükség esetén mesterséges lélegeztetés).

A ritkán előforduló örökletes fruktóz-intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szukráz-izomaltáz elégtelenségben szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A doxiciklin és egyéb gyógyszerek közötti lehetséges kölcsönhatásokkal kapcsolatos alábbi ajánlások nem az ORACEA-val, hanem az antimikrobás doxiciklin készítményekben alkalmazott nagyobb dózisokkal kapcsolatos tapasztalatokon alapulnak. Ugyanakkor azonban, jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat annak bizonyítására, hogy a nagyobb doxiciklin dózisokra vonatkozóan leírt kölcsönhatások nem következnek be ORACEA adása mellett.

A doxiciklint befolyásoló kölcsönhatások:

A doxiciklin gyomor-bélrendszerből történő felszívódását gátolhatják két- vagy háromértékű ionok, például az alumínium, cink, kalcium (megtalálható például tejben, tejtermékekben és kalciumtartalmú gyümölcslevekben), magnézium (megtalálható például savkötő készítményekben) vagy vaskészítmények, aktív orvosi szén, kolesztiramin, bizmut-kelátok és szukralfát. Ezért ezeket a gyógyszereket vagy élelmiszereket a doxiciklin bevétele után 2-3 órával szabad csak fogyasztani.

A gyomor pH-ját növelő gyógyszerek csökkenthetik a doxiciklin felszívódását, ezért ezeket legalább 2 órával a doxiciklin bevétele után szabad csak alkalmazni.

A quinapril csökkentheti a doxiciklin felszívódását a quinapril tabletták magas magnézium-tartalma következtében.

A rifampicin, a barbiturátok, a karbamazepin, a difenil-hidantoin, a primidon, a fenitoin és a krónikus alkoholabúzus a májban gyorsíthatja a doxiciklin lebontását enzimindukció következtében, ezáltal csökkentve a felezési időt. Ez a terápiásnál alacsonyabb doxiciklin-koncentrációkat eredményezhet.

Ciklosporin egyidejű alkalmazása mellett a doxiciklin felezési idejének csökkenéséről számoltak be.

Egyéb gyógyszereket érintő kölcsönhatások:

Egyidejű alkalmazás nem javasolt:

Amennyiben a doxiciklint röviddel az izotretinoin-kezelések előtt, alatt vagy után alkalmazzák, akkor a gyógyszerek egymás hatásának potenciálása reverzibilis koponyaűri nyomásnövekedést (pseudotumor cerebri) okozhat. Ezért egyidejű alkalmazásuk kerülendő.

A bakteriosztatikus hatású gyógyszerek, mint amilyen a doxiciklin is, gátolhatják a penicillin és a béta-laktám antibiotikumok baktericid hatását. Ezért a doxiciklin béta-laktám antibiotikumokkal kombinációban történő alkalmazása nem javasolt.

Egyéb kölcsönhatások:

Tetraciklinek és metoxiflurán kombinációban történő alkalmazásakor beszámoltak halálos vesetoxicitás előfordulásáról.

Kimutatták, hogy a doxiciklin fokozza a szulfanilurea típusú orális antidiabetikumok hypoglykaemizáló hatását. Ha ilyen gyógyszerekkel kombinációban kerül alkalmazásra, a vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges, és szükség esetén csökkenteni kell a szulfanilurea készítmények dózisát.

Kimutatták, hogy a doxiciklin csökkenti a plazma protrombin aktivitását, ezáltal fokozza a dikumarol típusú antikoagulánsok hatását. Ilyen gyógyszerekkel történő kombináció esetén a véralvadási paraméterek, például az INR rendszeres ellenőrzése szükséges, és szükség esetén csökkenteni kell az antikoaguláns gyógyszerek dózisát. Nem szabad megfeledezni a fokozott vérzési kockázat lehetőségéről.

Tetraciklinek és orális fogamzásgátlók egyidejű szedése mellett néhány esetben áttöréses vérzésről vagy teherbeesésről számoltak be.

4.6 Terhesség és szoptatás

Az állatokon végzett kísérletek során nem mutattak ki teratogén hatást. Emberben a tetraciklinek terhesség alatti alkalmazásáról mostanáig rendelkezésre álló korlátozott számú adat nem utal specifikus malformációra.

A tetraciklinek második és harmadik trimeszter során történő alkalmazása az utód tejfogainak maradandó elszíneződését okozza. Ezért a doxiciklin ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 pont).

A tetraciklinek kis mennyisége kiválasztódik az anyatejbe. Szoptató anyák a doxiciklint kizárólag rövid ideig alkalmazhatják. A doxiciklin hosszú távú alkalmazásakor jelentős mennyiség juthat be a szoptatott csecsemő szervezetébe, ezért a szoptatott gyermek fogelszíneződésének és csökkent csontnövekedésének elméleti kockázata miatt alkalmazása nem javasolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A doxiciklin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az ORACEA alkalmazását rosaceás betegeken vizsgáló placebo-kontrollos pivotális vizsgálatban 269 beteget kezeltek 16 héten át napi egyszer 40 mg ORACEA-val, és 268 beteget placebóval. Gyomor-bélrendszeri mellékhatások összességében nagyobb arányban fordultak elő az ORACEA-val

kezelt betegeknel (13,4%), mint a placebóval kezeltéknél (8,6%). Az ORACEA-val kezelt betegeknel a leggyakrabban jelentett mellékhatások (azaz amelyek $\geq 3\%$ gyakorisággal fordultak elő ORACEA mellett és legalább 1%-kal gyakrabban, mint placebo mellett) közé a nasopharyngitis, a hasmenés és a magas vérnyomás tartozott.

Az alábbi táblázat a pivotális klinikai vizsgálatok során ORACEA alkalmazása mellett észlelt mellékhatásokat sorolja fel, vagyis azokat, amelyeknek nagyobb volt a gyakorisága ORACEA-kezelés mellett, mint a placebóval kezelték körében ($\geq 1\%$ -kal).

A tetraciklin antibiotikumok osztályára jellemző mellékhatásokat a táblázat után soroltuk fel. Az alkalmazott gyakorisági kategóriák az alábbiak:

Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$

Nem gyakori: $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$

Nagyon ritka: $< 1/10\ 000$

Rosaceás betegekkel végzett pivotális, placebo-kontrollos vizsgálatok során az ORACEA adása mellett észlelt mellékhatások^a:

MedDRA szerinti szervrendszer-kategória	Gyakori: Gyakoriság $\geq 1/100 - < 1/10$
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nasopharyngitis Sinusitis Gombás fertőzés
Pszichiátriai kórképek	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	A sinusok gyulladását kísérő fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Hipertónia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Felhasi fájdalom Szájszárazság
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fájdalom
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Emelkedett ASAT-szint Emelkedett vérnyomás Emelkedett LDH-szint Emelkedett vércukorszint

^a Azok a nemkívánatos események, amelyeknek nagyobb volt a gyakorisága ORACEA-kezelés mellett, mint a placebóval kezelték körében (legalább 1%-kal).

Az alábbi mellékhatások jelentkeztek tetraciklineket szedő betegeknel:-

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések:

Nagyon ritka: Anogenitalis candidiasis

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: Thrombocytopenia, neutropenia, eosinophilia

Nagyon ritka: Hemolyticus anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiát

Beszámoltak ezen kívül a következőkről: Anaphylactoid purpura

Endokrin betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: A pajzsmirigyszövet barnásfekete, mikroszkopikus elszíneződéséről számoltak be hosszú távú tetraciklin-kezelés mellett. A pajzsmirigy-funkció normális maradt.

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: Jóindulatú koponyaűri nyomásfokozódás

Nagyon ritka: Csecsemőkben a kutacs előbortosulása

Koponyaűri nyomásfokozódásra utaló jel esetén a kezelést abba kell hagyni. Ezek a kórállapotok gyorsan elmúltak a gyógyszer alkalmazásának abbahagyását követően.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Ritka: Pericarditis

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: Hányinger, hányás, hasmenés, étvágytalanság

Nagyon ritka: Glossitis, nyelési zavar, enterocolitis. Oesophagitisről és a nyelőcső kifelégyesedéséről számoltak be hiklát söt kapszula formában szedő betegek esetében. A legtöbb ilyen beteg közvetlenül lefekvés előtt vette be a gyógyszert.

Máj- és epebetegségek illetve tünetek:

Ritka: Hepatotoxicitás

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Ritka: Maculopapulosus és erythemás kiütések, bőr fotoszenzitivitás, csalánkiütés

Nagyon ritka: Exfoliatív dermatitis, angioneurotikus ödéma

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nagyon ritka: Szisztémás lupus erythematosus súlyosbodása

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Ritka: Emelkedett karbamidszint a vérben.

A tetraciklin osztályba tartozó gyógyszerekre jellemző mellékhatások a csökkentett dózissal és a viszonylag alacsony plazmaszinteknek köszönhetően kisebb valószínűséggel fordulnak elő az ORACEA-kezelés során. A klinikusnak azonban mindig tisztában kell lennie a lehetséges nemkívánatos eseményekkel, és ennek megfelelően kell ellenőriznie a beteget.

4.9 Túlادagolás

Tünetek:

Mostanáig nem számoltak be jelentős akut toxicitásról a doxiciklin terápiás adagját sokszorosán meghaladó egyetlen per os adag bevétele esetén. Túlادagolás esetén azonban fennáll a máj- és veseparenchyma károsodás, valamint a pancreatitis kockázata.

Kezelés:

Az ORACEA szokványos adagja kevesebb, mint az antimikróbás kezelésre használt szokványos doxiciklin adagok fele. Ezért a klinikusoknak szem előtt kell tartaniuk, hogy a túlادagolás sok esetben olyan doxiciklin-vérkoncentrációhoz vezet, amely az antimikróbás kezelésre vonatkozó terápiás tartományába esik, mely kapcsán a gyógyszerkészítmény biztonságosságát nagy mennyiségű adat támasztja alá. Ezekben az esetekben a beteg megfigyelése javasolt. Jelentős túlادagolás esetén a doxiciklin-kezelést azonnal abba kell hagyni, és szükség szerint tüneti terápiát kell alkalmazni.

A fel nem szívódott doxiciklin bélrendszerből történő felszívódását a lehető legkisebbre kell csökkenteni magnézium- vagy kalciumsó tartalmú savlekötők alkalmazásával, melyek a doxiciklinnel fel nem szívódó kelát-komplexeket képeznek. Megfontolandó gyomormosás elvégzése.

A dialízis nem befolyásolja a szérumban doxiciklin felezési idejét, ezért nem használ a túladagolás kezelésekor.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antibakteriális szerek, tetraciklinek. ATC-kód: J01AA02.

Hatásmechanizmus: A rosacea gyulladásos elváltozásainak kórélettana részben egy neutrophil granulocyták által mediált folyamat megnyilvánulása. Kimutatták, hogy a doxiciklin gátolja a neutrophil granulocyták aktivitását és számos proinflammatorikus reakciót, beleértve a foszfolipáz—A₂ enzimmel, az endogén nitrogén-monoxiddal és az interleukin-6-tal kapcsolatosakat is. Ezen eredmények klinikai jelentősége azonban nem ismert.

Az ORACEA adását követő doxiciklin plazmakoncentráció jóval alatta marad a bakteriális betegségekhez általánosan társított, a mikroorganizmusok gátlásához szükséges szintnek.

In vivo mikrobiológiai vizsgálatok, melyek során 6-18 hónapos hasonló hatóanyag-expozíciót alkalmaztak, semmilyen hatást nem mutattak ki a szájüregből, bőrből, bélrendszerből és hüvelyből vett minták domináns baktériumflóráira. Nem zárható ki azonban, hogy az ORACEA hosszú távú alkalmazása rezisztens bélbaktériumok, például Enterobacteriaceae és enterococcusok megjelenéséhez, valamint rezisztencia gének felszaporodásához vezethet.

Az ORACEA-t két pivotális, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 16-hetes vizsgálat során, 537 rosaceás beteg (10-40 papula és pustula és kettő vagy kevesebb nodulus) körében értékelték. Mindkét vizsgálat során jelentősen nagyobb volt a gyulladásos elváltozások össz-számának átlagos csökkenése az ORACEA csoportban, mint a placebo csoportban.

A gyulladásos elváltozások össz-számának átlagos változása a kiindulástól a 16. hétig:

	1. vizsgálat		2. vizsgálat	
	ORACEA 40 mg (n = 127)	Placebo (n = 124)	ORACEA 40 mg (n = 142)	Placebo (n = 144)
Átlagos (SD) változás a kiinduláshoz képest	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Csoportok közötti átlagos különbség (95%-os konfidencia határok)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-érték ^a	0,0001		< 0,0001	

^a A kezelések különbségére vonatkozó p-érték a kiindulási értékek változásai között (ANOVA)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás:

A doxiciklin szájon át történő alkalmazást követően csaknem teljesen felszívódik. Az ORACEA szájon át történő alkalmazását követően az átlagos plazma csúskoncentráció 510 ng/ml volt egyszeri

adag után, és 600 ng/ml egyensúlyi állapotban (7. nap). A plazmában általában 2-3 órával az alkalmazást követően alakult ki a csúcskoncentráció. Magas zsír- és fehérjetartalmú ételek, amelyek tejtermékeket tartalmaztak, 20%-kal csökkentették az ORACEA-ból származó doxiciklin biológiai hozzáférhetőségét (AUC) és 43%-kal csökkentették a plazmában mérhető csúcskoncentrációt.

Eloszlás, metabolizmus és elimináció:

A doxiciklin több mint 90%-ban kötődik plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 50 l. A doxiciklin fő metabolikus útvonalai nem ismertek, de az enziminduktorok csökkentik a doxiciklin féléletidejét.

A doxiciklin változatlan hatóanyagformában választódik ki a vizelettel és a széklettel. Kilencvenkét óra elteltével a beadott adag 40-60%-a található meg a vizeletben, és körülbelül 30%-a a székletben. A doxiciklin terminális eliminációs felezési ideje az ORACEA alkalmazását követően körülbelül 21 óra volt egyszeri dózis után és körülbelül 23 óra egyensúlyi állapotban.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban:

A doxiciklin féléletideje nem változik meg jelentősen súlyosan károsodott vesefunkcióval rendelkező betegek esetén. Hemodialízis nem távolítja el jelentős mértékben a doxiciklint.

Nem áll rendelkezésre információ a doxiciklin farmakokinetikájára vonatkozóan májkárosodott betegek esetén.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon, ismételt adagolást végző vizsgálatokban észleltek mellékhatásokat, mint a pajzsmirigy hyperpigmentációt és usvetubulus degenerációt. Ezek a hatások az ajánlott humán ORACEA adagot 1,5-2-szer meghaladó expozíciós szinteknél jelentkeztek. E megfigyelések klinikai jelentősége még nem ismert.

A doxiciklin nem mutatott mutagén aktivitást, illetve clastogen aktivitás meggyőző bizonyítékát. Egy patkányokon végzett karcinogénitási vizsgálatban, nőstény egyedekben gyakrabban fordult elő jóindulatú emlőmirigy- (fibroadenoma), méh- (polyp) és pajzsmirigydaganat (C-sejtes adenoma).

Patkányokban 50 mg/kg/nap dózisú doxiciklin csökkentette a spermiumok egyenes irányú mozgásának sebességét, de nem befolyásolta a hímek illetve nőstények termékenységet és a spermiumok morfológiáját. Ilyen adagban a patkányok szisztémás expozíciója körülbelül a 4-szerese annak, amely a javasolt humán ORACEA adag bevételekor észlelhető. 50 mg/kg/nap adag fölött a termékenység és a szaporodási teljesítmény kedvezőtlenül változott patkányokban. Egy peri-/postnatalis toxicitási vizsgálat során patkányokban nem mutattak ki jelentős hatásokat terápiás szempontból releváns adagok mellett. A doxiciklin ismerten átjut a placentán, és irodalmi adatok vannak arról, hogy a tetraciklinek toxikusak lehetnek a fejlődő magzatra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula héj

Zselatin

Fekete vas-oxid

Vörös vas-oxid

Sárga vas-oxid

Titán-dioxid

Jelölőfesték

Sellak

Propilénglikol

Fekete vas-oxid

Indigókármin alumínium lakk

Allura vörös AC alumínium lakk

Brilláns kék FCF alumínium lakk

D & C sárga No. 10 alumínium lakk

Opacode fekete S-1-8115

Opacode fekete S-1-8114

Kapszula tartalma

Hipromellóz

Metakrilsav-etil-akrilát-kopolimer (1:1)

Trietil-citrát

Talkum

Opadry bézs YS-1-17274-A (hipromellóz 3cP/6cP, titán-dioxid, makrogol 400, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid, poliszorbát 80)

Cukorgömbök (kukoricakeményítő, szacharóz)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/PVC/Aclar buborékfólia

Kiszerelés: 56 kapszula 4, egyenként 14 kapszulát tartalmazó szalagfóliában

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

B.CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
doxiciklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg doxiciklin (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt is tartalmaz.
A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 módosított hatóanyagleadású kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Egészben, széttröcs és összerágás nélkül kell lenyelni. Vízrel kell bevenni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUM/PVC/ACLAR BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
doxiciklin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

C. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Doxiciklin

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ORACEA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ORACEA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az ORACEA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ORACEA-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ORACEA, ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az ORACEA a rozácea nevű betegség által az arcon okozott pattanások és piros duzzanatok kezelésére szolgáló gyógyszer felnőttek számára.

2. TUDNIVALÓK AZ ORACEA SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az ORACEA-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a tetraciklin gyógyszer családba tartozó bármely gyógyszerre, például a doxiciklinre vagy a minociklinre, vagy az ORACEA bármely egyéb összetevőjére (lásd 6. pont).
- ha Ön terhes, ne szedje az ORACEA-t a terhesség 4. hónapjától kezdve, mert káros hatással lehet születendő gyermekére. Ha felmerül a gyanú, hogy Ön terhes, vagy megtudja, hogy teherbe esett mialatt az ORACEA-t szedi, azonnal keresse fel orvosát.
- ha a gyomorsav hiányával járó betegségben szenved (aklórhidria) vagy ha a bélrendszer felső szakaszát (a patkóbelet) érintő műtéten esett át.

Csecsemők és 12 éven aluli gyermekek nem szedhetik az ORACEA-t, mert a fogak maradandó elszíneződését vagy fogfejlődési zavart okozhat.

Az ORACEA fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Tájékoztassa orvosát

- ha Ön májbetegségben szenved
- ha korábban hajlamos volt kandidiázisra (sarjadzógomba által okozott fertőzés), vagy jelenleg szájüregi- vagy hüvelygombája, illetve gombás fertőzése van
- ha Ön a miaszténia grávisz nevű izombetegségben szenved
- ha Ön vastagbélgyulladásban szenved
- ha nyelőcső-irritációja vagy –fekélye van
- ha Ön a rozáceának abban a típusában szenved, ami a szemet is érinti

- **ha Ön erős napfénynek vagy mesterséges napfénynek teszi ki a bőrét, mert súlyosabb napégés következhet be doxiciklint szedő egyének esetében. Javasolt fényszűrő vagy fényvédő készítmények alkalmazása a napégés kockázatának mérséklése céljából, valamint az ORACEA szedésének abbahagyása, ha bőre leégett.**

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az ORACEA és bizonyos egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása esetén előfordulhat, hogy a gyógyszerek nem fognak megfelelően hatni. Tájékoztassa kezelőorvosát minden olyan gyógyszerről, melyet az ORACEA-kezelés alatt szed, vagy szedni szeretne.

- Az ORACEA-t nem szabad az izotretinoin nevű gyógyszerrel egy időben szedni a koponyaűri nyomás fokozódás kockázata miatt. Az izotretinoint az akné (pattanások) súlyos eseteiben írják fel a betegeknek.
- Az ORACEA bevitelét követő 2-3 órán belül ne vegyen be savkötő készítményeket, multivitaminokat vagy egyéb kalciumot (például tej vagy tejtermékek, kalcium tartalmú gyümölcslevek), alumíniumot, magnéziumot (beleértve a magas vérnyomás kezelésére szolgáló quinapril tablettákat), vasat vagy bizmutot tartalmazó készítményt, vagy kolesztiramint, aktív orvosi szénét illetve szukralfátot. Ezek a gyógyszerek az ORACEA-val egyidőben bevéve csökkenthetik annak hatékonyságát.
- A gyomorfekély és gyomorfekély kezelésére szolgáló egyéb készítmények szintén csökkenthetik az ORACEA hatékonyságát, és nem alkalmazhatók az ORACEA bevitelét követő legalább 2 órán belül.
- Ha Ön véralvadásgátló készítményeket szed, előfordulhat, hogy ánakorvosának meg kell niaváltoztatnia a véralvadásgátló gyógyszeradagját.
- Ha Ön bizonyos cukorbetegség elleni gyógyszereket szed, orvosának esetleg ellenőriznie kell, hogy szükség van-e a cukorbetegség elleni gyógyszer adagjának megváltoztatására.
- Az ORACEA csökkentheti az orális fogamzásgátlók hatékonyságát, ami terhességet eredményezhet.
- Az ORACEA csökkentheti bizonyos antibiotikumok (például a penicillinek) hatékonyságát.
- Barbiturátok (altatók vagy rövid hatású fájdalomcsillapítók), rifampicin (tuberkulózis), karbamazepin (epilepszia), difenilhidantoin és fenitoin (agygi görcsrohamok), primidon (görcsellenes gyógyszer) vagy ciklosporin (szervátültetéskor alkalmazott gyógyszer) csökkenthetik az időtartamot, amíg az ORACEA aktív formában marad a szervezetben.
- Az ORACEA együttes alkalmazása az általános érzéstelenítő metoxifluránnal súlyos vesekárosodást okozhat.

Az ORACEA egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az ORACEA-t mindig megfelelő mennyiségű vízzel vegye be, hogy leöblítse a kapszulát, mert így csökkenthető a torok és a nyelőcső irritációjának és kifelégyesedésének kockázata.

Ne fogyasszon tejet vagy tejtermékeket az ORACEA bevitelével egy időben, mivel ezek a termékek kalciumot tartalmaznak, ami csökkentheti az ORACEA hatásosságát. Hagyjon 2-3 órát az ORACEA bevétele és a tejtermékek fogyasztása között.

Terhesség és szoptatás

Az ORACEA *terhesség alatti alkalmazása tilos, mert a születendő gyermek fogainak maradandó elszíneződését okozhatja.*

Az ORACEA-t szoptató anyák nem alkalmazhatják hosszabb ideig, mert a szoptatott gyermek fogainak elszíneződését és csökkent csontnövekedést okozhat.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ORACEA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Fontos információk az ORACEA egyes összetevőiről

Az ORACEA cukrot (szukrózt) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdené szedni a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ ORACEA-T?

Az ORACEA-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Egy ORACEA kapszulát kell bevennie, minden reggel. A kapszulát egészben, szétrágás nélkül kell lenyelni.

Az ORACEA-t egy egész pohár vízzel, ülő vagy álló testhelyzetben kell bevenni a torok irritációjának megelőzése céljából.

Ha az előírtnál több ORACEA-t vett be

Ha a szükségesnél több ORACEA-t vett be, máj-, vese- vagy hasnyálmirigy-károsodás kockázata áll fenn.

Ha a szükségesnél több ORACEA kapszulát vett be, azonnal kérje kezelőorvosa tanácsát.

Ha elfelejtette bevenni az ORACEA-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az ORACEA szedését

Folytassa az ORACEA szedését, amíg az orvos a gyógyszer szedésének abbahagyására nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az ORACEA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori mellékhatások

Az alábbi mellékhatások gyakran (100-ból 1-10 gyógyszerszedő beteg esetében) jelentkezhetnek az ORACEA-kezelés során:

- Orr- és torokgyulladás
- Arcüreggyulladás
- Gombás fertőzés
- Szorongás
- Az arcüreg gyulladását kísérő fejfájás
- Magas vagy emelkedett vérnyomás
- Hasmenés
- Fájdalom a has felső részén
- Szájszárazság
- Hátfájás
- Fájdalom
- Bizonyos vérvizsgálati eredmények megváltozása (vércukorszint vagy májfunkciós tesztek).

Ritka mellékhatások

Az alábbi mellékhatások ritkán (10 000-ből 1-10 gyógyszerszedő betegek esetében) jelentkezhetnek az ORACEA-t is magában foglaló gyógyszercsoporttal (tetraciklinek) történő kezelés során:

- A teljes testet érintő allergiás (túlérzékenységi) reakció*
- Bizonyos vérsejtek számában vagy típusában bekövetkező változások
- Fokozott koponyaűri nyomás
- A szívet körülvevő hártya gyulladása
- Hányinger, hányás, étvágytalanság
- Májkárosodás
- Bőrkíütések vagy csalánkiütés
- Kóros bőrreakció a napfénnel szemben
- A karbamid szintjének emelkedése a vérben

Nagyon ritka mellékhatások

Az alábbi mellékhatások nagyon ritkán (10 000-ből kevesebb, mint 1 gyógyszerszedőt érint) jelentkezhetnek az ORACEA-t is magában foglaló gyógyszercsoporttal (tetraciklinek) történő kezelés során:

- Szem-, ajak- vagy nyelvduzzanattal járó allergiás reakció*
- Sarjadzógomba okozta fertőzés a végbélnyílás vagy a nemi szervek körül
- A vörösvértestek károsodása (hemolitikus anémia)
- Nyelvgyulladás
- Nyelési nehézség
- Bélgyulladás
- A nyelőcső gyulladása vagy kifeléelyesedése
- Hámlást okozó bőrgyulladás
- Egy immunrendszeri betegség, az úgynevezett szisztémás lupusz eritematózus (SLE) rosszabbodása

* Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy keresse fel a sürgősségi osztályt, ha az alábbi mellékhatások valamelyikét észleli: arc-, ajak-, nyelv- vagy torokduzzanat, légszomj, csalánkiütés vagy bőr- és szemviszketés, illetve felgyorsult szívverés (palpitáció) és ájulásérzés. Ezek a jelenségek súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakció tünetei lehetnek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ ORACEA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső csomagoláson és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő után (Felh.:) ne szedje az ORACEA-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelemné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az ORACEA?

A készítmény hatóanyaga a doxiciklin. 40 mg doxiciklint tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.

Egyéb összetevők:

hipromellóz, metakrilsav -etil-akrilát kopolimer (1:1), trietil-citrát, talkum, Opadry bézs YS-1-17274-A (hipromellóz 3cP/6cP, titán-dioxid, makrogol 400, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid, poliszorbát 80), cukorgömbök (kukoricakeményítő, szacharóz).

Kapszulák: zselatin, fekete vas-oxid, vörös vas-oxid, sárga vas-oxid, titán-dioxid

Jelölő festék: sellak, propilénlikol, fekete vasoxid, indigókármin alumínium lakk, alluravörös alumínium lakk, brilláns kék FCF alumínium lakk, kinolinsárga alumínium lakk, Opacode fekete S-1-8115, Opacode fekete S-1-8114.

Milyen az ORACEA készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az ORACEA módosított hatóanyagleadású kemény kapszula.

A kapszulák bézs színűek és „CGPI 40” jelzéssel vannak ellátva.

Mindegyik doboz 56 darab kapszulát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó:

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

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

SE - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

UK - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

DE - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

IE - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

AT - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

FI - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

LU - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

NL - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

IT - ORACEA 40 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK)BEN FOGLALT FELTÉTELEK

A referencia tagállam által koordinált nemzeti illetékes hatóságok gondoskodnak arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai teljesítsék az alábbi feltételeket:

A kérelmezőnek kötelezettséget kell vállalnia egy megfelelő, forgalomba hozatal utáni mikrobiológiai tanulmány elvégzésére, hogy jobban megismerje az Oracea hosszú távú alkalmazásához társuló, a bélcsatorna és a felső légutak baktérium flóráját érintő rezisztencia megjelenésének kockázatát, és vállalnia kell egy vizsgálati protokoll benyújtását a jóváhagyástól számított 3 hónapon belül. A tanulmány tárgya, kialakítása és végpontjai legyenek összhangban a szakirodalomban közölt hasonló tanulmányokéval. A kérelmezőnek vállalnia kell továbbá, hogy a jóváhagyást követően elfogadható határidőn (pl. 2 éven) belül befejezi ezt a tanulmányt, és erről jelentést nyújt be.