

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMŲ, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Rinkodaros teisės turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija	ORACEA	40 mg	Modifikuoto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Suomija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija	ORACEA	40 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Vokietija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija	ORACEA	40 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Airija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija	ORACEA ¹	40 mg	Modifikuoto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Italija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija	ORACEA	40 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Liuksemburgas		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija	ORACEA	40 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Nyderlandai		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija	ORACEA ²	40 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Švedija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija	ORACEA	40 mg	Modifikuoto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Jungtinė		FGK Representative Service GmbH	ORACEA	40 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta	Vartoti per

¹ Pavadinimas dar nepatvirtintas

² Pavadinimas dar nepatvirtintas

Karalystė		Heimeranstrasse 35 80339 München, Vokietija			kapsulė	burną
-----------	--	--	--	--	---------	-------

II PRIEDAS

**EMEA PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ
SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

ORACEA VAISTŲ MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Rožiniai spuogai yra gerai atpažįstama lėtinė odos liga, kuriai būdingos remisijos ir paūmėjimai, pirmiausiai pažeidžianti veidą, be fizinio diskomforto, sukelianti ir sunkių psichologinių problemų. Rožinių spuogų gydymo pagrindinis tikslas – sumažinti papulopustulinius pažeidimus, nors eritemą ir teleangiektazijas sumažinti sunku. Vienintelis šiuo metu ES plačiai patvirtintas gydymas – vietinio poveikio preparatai, kurių sudėtyje yra metronidazolio, arba azelaininės rūgšties, tepami du kartus per parą ir galintys sukelti vietinių nepageidaujamų reakcijų, pvz., sudirginti odą ar pabloginti rožinių spuogų būklę. Doksiciklinas, kurio paprastai skiriama po 100–200 mg kartą per parą, buvo daugiau nei 25 metus plačiai naudotas klinikinėje praktikoje įvairioms infekcinėms ligoms gydyti. Geras jo saugumas dokumentuotas. Remiantis keliomis tarptautinėmis rekomendacijomis, doksiciklinas taip pat rekomenduojamas rožiniams spuogams gydyti, tačiau jis patvirtintas tik keliose ES šalyse; o pagal nepatvirtintas indikacijas doksiciklinas plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje ilgą laiką gydyti paprastiesiems spuogams (*acne vulgaris*) (nuo kelių mėnesių kelerių metų), paprastai skiriant didesnes dozes (100 mg kasdien), nei siūloma dozė rožinei gydyti (40 mg kasdien). Galbūt tai lemia didesnę nepageidaujamų poveikių, pvz., atsparumo išsivystymo simbiotinėje mikrofloroje, riziką. Šis prašymas dėl Oracea (40 mg doksiciklino tabletės) nėra skirtas naujam cheminiam junginiui patvirtinti, juo siekiama sukurti formą, skirtą gerti kartą per dieną ir galinčią sudaryti pastovią doksiciklino koncentraciją plazmoje, kuri veiktų uždegimą, o ne mikrobų.

Pagal procedūrą klausimas buvo perduotas svarstyti CHMP, kuris pareiškėjui pateikė klausimų ir neišspręstų problemų sąrašą.

CHMP manymu, daugelio dešimtmečių klinikinėje praktikoje doksiciklino saugumas (100–200 mg kasdien) įrodytas ir geras mažesnės Oracea dozės toleravimas patvirtintas. Klinikiniuose tyrimuose nepastebėta sunkaus nepageidaujamo gydymo poveikio ir atrodo, kad toleravimas nepriklauso nuo lyties, amžiaus ar ligos sunkumo. Priešingai nei didesnės, antibakterinės doksiciklino dozės, kurios gali lemti atsparumo išsivystymą ir nenormalų mikrofloros augimą, ilgalaikių klinikinių tyrimų patirtis su 40 mg/parą doksiciklino doze patvirtina gerą doksiciklino toleravimą šia doze gydant ilgą laiką. Poregistraciniu laikotarpiu neiškilo jokių kitų saugumo problemų. Nustatyta, kad nuo vaisto įregistravimo iki 2007 m. lapkričio mėn. JAV vaistinėse pateikta daugiau nei 400 000 Oracea receptų ir kitų saugumo problemų poregistraciniu laikotarpiu neiškilo.

Pareiškėjas patvirtino Oracea monoterapijos klinikinį veiksmingumą mažinant papulopustulinių pažeidimų skaičių dviejuose trečios fazės dvigubai akluose randomizuotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 530 pacientų. Abiejuose tyrimuose įrodytas reikšmingas Oracea pranašumas, palyginti su placebo. Kadangi formalių dozės ir poveikio tyrimų nebuvo atlikta, buvo analizuojami trečios fazės tyrimai, siekiant nustatyti esamą dozės ir veiksmingumo santykį. Pareiškėjas padarė išvadą, kad didesnės dozės (mg/kg) lėmė didesnę koncentraciją plazmoje, tačiau nelėmė didesnio klinikinio veiksmingumo, ir kad antiuždegimine doksiciklino doze (40 mg) rožinių spuogų uždegimas gydomas veiksmingiausiai. Be to, preliminarūs tyrimų, kuriuose lyginamas Oracea (40 mg doksiciklino) su 100 mg doksiciklino, kasdien kartu skiriant vietinio poveikio metronidazolio, rezultatai palaiko ne prastesnę hipotezę apie Oracea dozavimą. Su sąlyga, kad pasiūlytoji indikacija atspindi pirminę vertinamąją pagrindinių tyrimų baigtį, kaip šiuo metu teigiama, CHMP mano, kad veiksmingumą galima laikyti pakankamai įrodytu pateiktuose ištirtų populiacijų trečios fazės tyrimuose.

Į tai, kad nebuvo pateikta lyginamojo tyrimo rezultatų, pareiškėjas atsakė, kad tokio kontroliuojamo klinikinio tyrimo naudojant aktyvųjį lyginamąjį vaistą, pvz., sisteminį doksicikliną, atlikti nereikėjo, kadangi kūrimo programa buvo vykdoma laikantis bent kelių ICH rekomendacijų CPMP/ICH/291/95 ir CPMP/ICH/135/95, pagal kurias nereikia aktyvaus lyginamojo vaisto, ir E10 rekomendacijų dėl kontrolinės grupės pasirinkimo klinikiniuose tyrimuose (CPMP/ICH/364/96), remiančių placebo kontroliuojamos grupės naudojimą kaip tinkamiausią modelį atvejais, kai tai etiškai ir praktiškai

igyvendinama. Pareiškėjas mano, kad Oracea atveju tyrimai su kitais aktyviais vaistais yra nepraktiški ar nepateisinami. Be to, egzistuoja gerai apibūdinto lyginamojo vaisto trūkumas, nes labai mažai ES valstybių yra rožinių spuogų indikacija doksiciklinui (100 mg kasdien), o tai sukeltų papildomų ginčų tiriant du nepatvirtintus vaistus (100 mg doksiciklino ir Oracea) viename klinikiname tyrime. Tačiau buvo atlikti tyrimai, skirti įvertinti Oracea veiksmingumui ir saugumui kartu su aktyviu gydymu, pvz., metranidazoliu, ir įrodyta, kad Oracea, skiriamas kartu su metranidazoliu, yra daug pranašesnis už vieną metranidazolį ir kad nebuvo nustatyta skirtumo tarp mažų ir didelių doksiciklino dozių. CHMP sutiko su ICH rekomendacijomis ir pažymėjo, kad aktyvaus lyginamojo vaisto nereikia, jei etiškai ir praktiškai nepateisinama naudoti placebo kontrolinėje grupėje. Buvo paisoma rožinių spuogų indikacijų, kaip nurodyta tyrimo įtraukimo kriterijuose. Taigi CHMP mano, kad Oracea klinikinis veiksmingumas pakankamai įrodytas dviejuose placebo kontroliuojamuose trečios fazės tyrimuose ir kad klausimą reikia spręsti.

Dėl atsparumo atsiradimo rizikos pareiškėjas pateikė duomenų iš kelių tyrimų, įrodančių, kad 100 mg doksiciklino dozė lemia ženklią atsparių burnos ir žarnyno mikrofloros padermių atsiradimą. Šešiuose tyrimuose su mažos dozės doksiciklinu (40 mg kasdien) buvo tiriamas atsparumo atsiradimo klausimas, susikoncentruota į poveikį žarnyno mikroflorai, mikroflorai po liežuvio, seilių ir odos florai. Walker ir kt. 2005 m. atliktas dvigubai aklas placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame buvo tiriamas 20 mg doksiciklino, skiriamo du kartus per parą, poveikis, neįrodė jokio statistiškai reikšmingo skirtumo tarp aktyvios ir placebo grupės, vertinant doksiciklinui ar daugeliui antibiotikų atsparių bakterijų atsiradimą išmatų ir makšties mėginiuose. Atsižvelgdamas į doksiciklino poveikio vietą, pareiškėjas nurodė kelis leidinius, kuriuose teigiama, kad susidaranti aktyvaus antibakterinio vaisto koncentracija labai maža ir kelia labai menką atsparumo riziką. Paskyrus 40 mg modifikuoto atpalaidavimo doksiciklino, didžiausia doksiciklino pašalinimo koncentracija visais mechanizmais bus 0,03–0,16 mg/l. Reikia atsižvelgti į doksiciklino prisijungimą prie plazmos baltymų, epidermio audinių ir išmatų, nes veiksmingą antibakterinį poveikį turi tik laisva doksiciklino frakcija (10 %), paskyrus 40 mg geriamojo doksiciklino. Pareiškėjas taip pat pateikė duomenis iš šešių placebo kontroliuojamų tyrimų, kurie buvo atlikti su daugiau nei 400 pacientų ir nenustatė jokio virškinimo sistemos (išmatų), makšties, odos, seilių ar dantų apnašų mikrofloros atsparumo didėjimo po ilgalaikio gydymo (6–18 mėnesių) 40 mg/kg doksiciklinu, kas atitinka farmakokinetinius veikimo vietos tyrimus. Remiantis šiais duomenimis, mokslškai darytina išvada, kad mažos dozės doksiciklino poveikis įprastai florai, įskaitant *E. coli*, enterokokus, stafilokokus ir streptokokus, beveik neegzistuoja ir atsparumo atsiradimo rizika yra nereikšminga.

CHMP pripažįsta, jog esami tyrimai ir farmakokinetiniai duomenys rodo, kad Oracea (po 40 mg doksiciklino kasdien) keliama rizika padidinti įprastos mikrofloros atsparumą mažiau tikėtina nei 100 mg doksiciklino atveju, todėl nelaiko to kliūtimi produktui patvirtinti. Tačiau pageidautina turėti daugiau žinių apie ekologinį poveikį ilgą laiką skiriant mažą doksiciklino dozę ir pareiškėjo paprašyta išipareigoti patvirtinti tyrimo protokolą gerai sumodeliuoto klinikinio tyrimo po registracijos ir tirti atsparumo atsiradimą susijusiose bakterijų grupėse virškinimo ir kvėpavimo sistemose. Tyrimas turėtų būtų atliktas atitinkamai per 3 mėnesius po pavirtinimo. Šiuose tyrimuose gauti rezultatai turi būti pateikti vertinti atsakingoms institucijoms. Pareiškėjo taip pat paprašyta informaciją šiuo klausimu pateikti SPC 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Galiausiai CHMP taip pat pripažino sunkumus gydant skirtingus rožinių spuogų pogrupius, nes skirtingų pogrupių simptomai persidengia, ir faktą, kad Oracea skirtas gydyti labiau papulėms ir pustulėms, o ne rožiniams spuogams kaip ligai, ir nėra tam tikro porūšio gydymo būdas. CHMP taip pat priėmė paaiškinimas apie mazgelių skaičiaus pašalinimo kriterijus, nes pateiktos indikacijos pareiškime mazgelių skaičius minimas nebuvo. Dėl eritemos, CHMP mano, kad, nepaisant to, jog teigiamas poveikis eritemai įrodytas nebuvo, nėra jokios rizikos ar eritemos pablogėjimo indikacijų gydant Oracea. Taip pat CHMP laikėsi nuomonės, kad nors 40 mg per dieną doksiciklino veiksmingumas akių *rosacea* sergantiems pacientams įrodytas nebuvo, literatūros šaltiniai ir dviejų placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatai rodo, jog specifinių saugumo problemų šioje grupėje nėra. CHMP pasiūlė SPC 4.4 skyriaus pakeitimą, kad būtų sumažinta gydymo sustabdymo rizika pacientams, sergantiems akių rožine. CHMP taip pat nusprendė, jog pareiškėjo nurodyti tyrimai,

įrodantys, kad papulopustuliniai pažeidimai lengvai atpažįstami ir dermatologų skirstomi į kategorijas pagal kokybinius bei kiekybinius vertinimus, yra tinkami; todėl pateikta indikacija laikoma kliniškai priimtina ir praktiška.

Galop CHMP pripažįsta, kad Oracea veiksmingumas mažinant papulopustulinius pažeidimus suaugusiems veido rožinių spuogų pacientams įrodytas. Didelė klinikinė patirtis ilgą laiką gydant didesnėmis doksiciklino dozėmis (100–200 mg kasdien) ir faktas, kad visi trečios fazės tyrimai rodo, jog Oracea gerai toleruojamas, ir įrodo saugumą, prilyginamą placebui. Tačiau pateikti tyrimai dėl įprastos mikrofloros atsparumo rizikos pasirenkant antibiotiką nebuvo laikomi įtikimais dėl naudojamų metodų ribojimo. Todėl CHMP paprašė pareiškėjo išipareigoti atlikti atitinkamus tyrimus po registracijos siekiant toliau aiškintis įprastos žarnyno ir viršutinių kvėpavimo takų mikrofloros atsparumo atsiradimo riziką ilgai naudojant Oracea. Tyrimo apimtis, metodai ir vertinimo kriterijai turi atitikti panašius literatūroje skelbiamus tyrimus ir tyrimo protokolą per tris mėnesius nuo patvirtinimo turi patvirtinti referencinės narės valstybės atsakingos valstybinės institucijos. Pareiškėjas turi atlikti šį tyrimą ir saugoti ataskaitą tinkamą laikotarpį (pvz. 2 metus) nuo duomenų patvirtinimo. Pareiškėjo taip pat buvo paprašyta pataisyti Oracea SPC, 4.4 ir 5.1 skyrius dėl akių *rosacea* sergančių pacientų gydymo patirties stokos kaip patvirtintoje pataisytoje produkto informacijoje.

Vertinant Oracea naudą ir riziką atsižvelgta į tai, kad rožinių spuogų gydymo galimybių nedaug, ir lūkestį, kad Oracea bus alternatyva tarptautinėms rekomendacijoms, kuriose buvo rekomenduojama naudoti doksicikliną (ar kitus tetraciklino derivatus) ne pagal patvirtintas indikacijas rožiniams spuogams gydyti, ir bus susijęs su nepageidaujamo poveikio rizikos sumažėjimu. Todėl CHMP mano, kad tokio sisteminio vaisto kaip Oracea įregistravimo nauda šiai indikacijai yra didesnė už atsparumo atsiradimo riziką, todėl naudos ir rizikos santykį laiko palankiu.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS

Kadangi

- CHMP pripažįsta, kad Oracea veiksmingumas mažinant papulopustulinius pažeidimus suaugusiems veido rožinių spuogų pacientams pakankamai įrodytas,

- CHMP mano, kad Oracea yra gerai toleruojamas ir pakankamai saugus, pareiškėjui išipareigojus atlikti poregistracinį tyrimą, kaip nurodyta IV priede, ir peržiūrėti preparato charakteristikų santrauką, kaip nurodyta III priede,

- CHMP mano, kad tokio sisteminio vaisto kaip Oracea įregistravimo nauda šiai indikacijai yra didesnė už atsparumo atsiradimo riziką, todėl naudos ir rizikos santykį laiko palankiu,

CHMP rekomendavo suteikti preparato Oracea, kurių charakteristikų santrauka, ženklিনimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede rinkodaros teisę. Rinkodaros pažymėjimo sąlygos pateiktos IV priede.

III PRIEDAS

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA,
ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS**

A.PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kapsulėje yra 40 mg doksiciklino (monohidrato forma).

Pagalbinė medžiaga: vienoje kietoje kapsulėje yra 102–150 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Modifikuoto atpalaidavimo kieta kapsulė

Smėlio spalvos kapsulė (Nr. 2 dydžio) su užrašu „CGPI40“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ORACEA skiriamas veido rožine sergantiems suaugusiems sumažinti pažeidimus, , pasireiškiančius mazgeliais ir pūlinukais..

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Suaugusiems ir senyviems asmenims:

Paros dozė yra 40 mg (1 kapsulė). Kapsulę reikia gerti rytais užgeriant pakankamu kiekiu vandens, kad sumažėtų stemplės sudirginimo ir išopėjimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų būklę reikia įvertinti po 6 savaičių; jeigu teigiamo poveikio nėra, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę. Klinikinių tyrimų metu pacientai buvo gydomi 16 savaičių. Nutraukus gydymą, žaizdos kartais vėl atsiradavo per 4 savaičių stebėjimo laikotarpį. Todėl patartina įvertinti pacientų būklę praėjus 4 savaitėms po gydymo nutraukimo.

Inkstų veiklos sutrikimai

Pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimai

Pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla arba kurie vartoja vaistus, galinčius turėti kenksmingą poveikį kepenims, ORACEA reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai ir paaugliai

Doksiciklino jaunesniems kaip 12 metų vaikams vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems tetraciklinams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Kūdikiams ir jaunesni kaip 12 metų vaikai.

Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).

Pacientams, kurie serga (arba manoma, kad serga) achlorhidrija, arba kuriems atlikta chirurginė dvylikapirštės žarnos apėjimo arba pašalinimo operacija, doksiciklino skirti negalima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaiste ORACEA yra doksiciklino, kurio forma skirta palaikyti šios medžiagos kiekį plazmoje, žemesnį už antimikrobinio aktyvumo slenkstį. ORACEA negalima skirti infekcinių ligų, sukeltų organizmų, kurie yra atsparūs arba gali būti atsparūs doksiciklinui, gydymui.

Kietų formų tetraciklinai gali sukelti stemplės sudirginimą ir išopėjimą. Siekiant išvengti stemplės sudirginimo ir išopėjimo, šį vaistą reikia užgerti pakankamu kiekiu vandens (žr. 4.2 skyrių). ORACEA nuryti reikia sėdint arba stovint.

Nors vartojant ORACEA klinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta padidėjusio oportunistinių mikroorganizmų (pvz., mielių) vešėjimo, didesnių tetraciklinų dozių vartojimas gali paskatinti atsparių mikroorganizmų, įskaitant grybelius, vešėjimą. Nors ORACEA klinikinių tyrimų metu to nepastebėta, vartojant didesnes tetraciklinų dozes gali padidėti makšties kandidamikozės tikimybė. Pacientams, kuriems jau yra anksčiau pasireiškęs *candida* suvešėjimas, ORACEA reikia skirti atsargiai. Jeigu įtariama superinfekcija, reikia imtis atitinkamų priemonių, įskaitant ORACEA vartojimo nutraukimą.

Gydymas didesnėmis tetraciklinų dozėmis susijęs su atsparių žarnyno bakterijų (pvz., žarnų lazdelių ir enterobakterijų) išsivystymo pavojumi. Nors mažų dozių (40 mg per parą) doksiciklino klinikinių tyrimų to nepastebėta, ORACEA vartojantiems pacientams negalima atvesti normalios mikrofloros atsparumo išsivystymo.

ORACEA vartojusių pacientų kraujyje doksiciklino būna mažiau, negu vartojant tradicinių formų doksicikliną, skirta mikrobus sukeltoms infekcijoms gydyti. Tačiau (kadangi trūksta duomenų apie šios mažos dozės saugumą sergantiems kepenų ligomis) ligoniams, kurių sutrikusi kepenų veikla arba kurie vartoja vaistus, galinčius turėti kenksmingą poveikį kepenims, ORACEA reikia skirti atsargiai. Dėl tetraciklinų antianabolinio veikimo gali padidėti kraujo šlapalo azotas. Naujausi tyrimai rodo, kad tai nepasireiškia doksicikliną vartojantiems pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla.

Sunkiąja miastenija sergančius pacientus reikia gydyti atsargiai, nes gali pasunkėti jų būklė.

Visiems doksicikliną (įskaitant ORACEA) vartojantiems pacientams reikia patarti vengti ryškių saulės spindulių arba dirbtinių ultravioletinių spindulių doksiciklino vartojimo metu ir nutraukti gydymą, jei pasireiškia jautrumo šviesai reakcijų (pvz., odos bėrimų). Reikia apsvarstyti saulės filtrų ar saulės blokatorių naudojimo galimybes. Gydymą reikia nutraukti pasireiškus pirmiesiems jautrumo šviesai požymiams.

Kaip ir vartojant visus vaistus nuo mikrobus, gydantis doksiciklinu irgi paprastai kyla pseudomembraninio kolito pavojus. Jeigu vartojant ORACEA imama viduriuoti, reikia patikrinti pseudomembraninio kolito galimybę ir skirti atitinkamą gydymą. Tai gali būti gydymo doksiciklinu nutraukimas ir specifinio gydymo antibiotikais skyrimas. Šiuo atveju negalima naudoti peristaltiką slopinančių medžiagų.

ORACEA negalima vartoti pacientams, kuriems rožinės požymiai pasireiškia akyse (pvz., akių rožinė

arba ir (arba) blefaritas/akių vokų kraštų uždegimas) nes apie saugumą ir veiksmingumą šiai pacientų grupei trūksta duomenų. Jeigu tokios apraiškos pastebimos gydymo metu, ORACEA kursą reikia nutraukti ir pacientą nukreipti pas oftalmologą.

Tetraciklinai, vartojami dantų vystymosi metu, žmonėms gali visam laikui pakeisti dantų spalvą (dantys gali pagelsti, papilkėti arba paruduoti). Ši reakcija būdingesnė ilgalaikiam vaisto vartojimui, tačiau pastebėta ir kartotinių trumpalaikių kursų metu. Pranešta ir apie emalio hipoplaziją. Kaip ir kiti tetraciklinai, doksiciklinas sudaro stabilų kalcio kompleksą bet kuriame kaulus formuojančiame audinyje. Pastebėta, kad anksčiau laiko gimusiems kūdikiams nuo 25 mg/kg kas 6 valandas skiriamų geriamojo tetraciklino dozių sulėtėjo šėvikauglių augimas. Ši reakcija buvo grįžtamoji ir atsistatė baigus vartoti vaistą.

Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija (pvz., anafilaksija), gydymą ORACEA reikia iškart nutraukti ir imtis įprastų pagalbos priemonių (pvz., skirti antihistaminų, kortikosteroidų, simpatomimetikų ir, jei reikia, taikyti dirbtinį kvėpavimą).

Ligoniams, turintiems retų paveldimų problemų dėl fruktozės netoleravimo, gliukozės ir galaktozės malabsorbcijos arba sacharazės ir izomaltazės nepakankamumo, šio vaisto vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Toliau pateiktos rekomendacijos dėl doksiciklino ir kitų vaistų sąveikos remiasi patirtimi vartojant didesnes doksiciklino dozes, turinčias antimikrobinį poveikį, o ne ORACEA. Tačiau šiuo metu nepakanka duomenų užtikrinti, kad aprašytoji didesnių doksiciklino dozių sąveika nebūdinga vartojant ORACEA.

Sąveika, veikianti doksicikliną

Doksiciklino absorbuojamumą iš virškinimo trakto gali slopinti divalenčiai arba trivalenčiai jonai, pvz., aluminis, cinkas, kalcis (kurių yra, pvz., piene ir pieno produktuose ir kalcio turinčiuose vaisių sultyse), taip pat magnis (kurio yra, pvz., antacidiniuose vaistuose) arba geležies preparatai, aktyvinta anglis, cholestiraminas, bismuto chelatai ir sukralfatas. Todėl šiuos vaistus arba maisto produktus reikia vartoti praėjus 2–3 valandoms po doksiciklino išgėrimo.

Vaistai, didinantys skrandžio pH gali sumažinti doksiciklino absorbuojamumą, todėl juos reikia vartoti ne mažiau kaip po 2 valandų po doksiciklino.

Kvinaprilis gali sumažinti doksiciklino absorbuojamumą dėl kvinaprilio tabletėse esančio didelio magnio kiekio.

Rifampicinas, barbituratai, karbamazepinas, difenilhidantoinas, primidonas, fenitoinas ir lėtinis alkoholizmas gali pagreitinti doksiciklino skilimą dėl fermentų indukcijos kepenyse; dėl to gali sutrumpėti doksiciklino pusperiodis. Doksiciklino koncentracija gali nukristi žemiau terapinio lygio.

Pranešta, kad kartu vartojant ciklosporiną, sutrumpėja doksiciklino pusperiodis.

Sąveika, veikianti kitus vaistinius preparatus

Nerekomenduojama vartoti kartu

Jeigu doksiciklino vartojama prieš pat ar iškart po izotretinoino suvartojimo arba jo vartojimo metu, gali sustiprėti vaistų poveikis ir sukelti grįžtamąjį kraujospūdžio padidėjimą kaukolės ertmėje (*pseudotumor cerebri*). Todėl reikia vengti šiuos vaistus vartoti kartu.

Bakteriostatiniai vaistiniai preparatai (įskaitant doksicikliną) gali sąveikauti su penicilino ir beta-laktaminių antibiotikų baktericidiniu poveikiu. Patartina neskirti doksiciklino ir beta-laktaminių antibiotikų kartu.

Kita sąveikia

Pranešta, kad tetraciklinus vartojant kartu su metoksifluranu išsivystė mirtinas toksinis poveikis inkstams.

Nustatyta, kad doksiciklinas sustiprina geriamųjų vaistų nuo diabeto su sulfonilkarbamidu hipoglikeminį poveikį. Jeigu doksiciklino skiriama kartu su šiais vaistais, reikia stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir, jei reikia, sumažinti sulfonilkarbamido dozes.

Nustatyta, kad doksiciklinas slopina protrombino aktyvumą plazmoje ir taip sustiprina dikumarolio tipo antikoagulantų poveikį. Jeigu doksiciklino skiriama kartu su šiais vaistais, reikia stebėti krešumo parametrus (įskaitant tarptautinį normalizuotą santykį (INR)) ir, jei reikia, sumažinti antikoagulantų dozes. Reikia atsižvelgti į padidėjusį kraujavimo atvejų pavojų.

Tetraciklinus vartojant kartu su geriamaisiais kontraceptikais atskirais atvejais pacientėms ne laiku prasidėjo menstruacinis kraujavimas arba jos pastoj.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Tyrimai su gyvūnais teratogeninio poveikio neparodė. Nedaugelio nėštumų stebėjimo metu, kai buvo vartojami tetraciklinai, žmogui būdingų vystymosi anomalijų iki šiol nenustatyta.

Skiriant tetraciklinus antrojo ir trečiojo nėštumo trimestro metu, gali visam laikui pakisti kūdikių pieninių dantų spalva. Todėl doksiciklino negalima vartoti antrojo ir trečiojo nėštumo trimestro metu (žr. 4.3 skyrių).

Nedidelis doksiciklino kiekis išsiskiria į žindyvių pieną. Doksicikliną žindymams galima vartoti tik trumpai. Ilgai vartojant doksiciklino žindomi kūdikiai gali gauti didelį kiekį vaisto, todėl tai nerekomenduojama dėl galimo teorinio pavojaus, kad gali pakisti žindomų kūdikių dantų spalva arba sulėtėti kaulų augimas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Doksiciklinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

pagrindinių placebo kontroliuojamų ORACEA tyrimų gydant rožinę metu 16 savaičių 269 pacientai vartojo 40 mg kartą per parą ORACEA, o 268 pacientai – placebo. Su virškinimo traktu susijusios nepageidaujamos reakcijos iš esmės dažniau pasireiškė ORACEA vartojusiems pacientams (13,4 %), nei placebo (8,6 %). Dažniausiai ORACEA vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., tos, kurios vartojant ORACEA pasireiškė ≥ 3 % dažniu ir ne mažiau kaip 1 % dažniau, nei vartojant placebo) buvo nazofaringitas, viduriavimas ir hipertenzija.

Toliau pateiktoje lentelėje išvardytos klinikinių tyrimų metu vartojant ORACEA pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, vartojant ORACEA išsivysčiusios dažniau (≥ 1 %), nei vartojant placebo. Tetraciklinų klasės antibiotikų sukeliamos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, išvardytos lentelėje toliau. Dažnio kategorijos:

Dažni:	$\geq$ nuo 1/100 iki $< 1/10$
Nedažni:	$\geq$ nuo 1/1 000 iki $< 1/100$
Reti:	$\geq$ nuo 1/10 000 iki $< 1/1 000$

Labai reti: < 1/10 000

Su ORACEA susijusios nepageidaujamos reakcijos^a pagrindinių, placebo kontroliuojamų rožinės tyrimų metu

MedDRA organų sistemų klasė	Dažni: Dažnis ≥ 1/100, < 1/10
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas, Sinusitas, Grybelinė infekcija
Psichikos sutrikimai	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	Su sinusais susijęs galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, Viršutinės pilvo dalies skausmas, Burnos sausmė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas
Tyrimai	ASAT aktyvumo padidėjimas, Kraujospūdžio padidėjimas, LDH aktyvumo kraujyje padidėjimas, Gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas

^a Nepageidajamu reiškiniu laikomas reiškinys, kuris vartojant ORACEA pastebėtas dažniau, nei vartojant placebo (ne mažiau kaip 1 %)

Šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė tetraciklinus vartojusiems pacientams:

Infekcijos ir infestacijos:

Labai reti: genitalijų ir išangės kandidamikozė

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti: trombocitopenija, neutropenija, eozinofilija

Labai reti: hemolizinė anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją)

Taip pat pranešta apie: anafilaktoidinę purpurą

Endokrininiai sutrikimai

Labai reti: ilgai vartojant tetraciklinus pranešta apie mikroskopinį skydliaukės audinio nusidažymą rudai ir juodai. Skydliaukės funkcija nesutriko.

Nervų sistemos sutrikimai

Reti: gerybinė kaukolės ertmės hipertenzija

Labai reti: momenėlių išsipūtimas kūdikiams

Jeigu pasireiškia kaukolės ertmės spaudimo padidėjimo požymių, gydymą reikia nutraukti. Nutraukus vaisto vartojimą šie požymiai greitai išnyksta.

Širdies sutrikimai

Reti: perikarditas

Virškinimo trakto sutrikimai

Reti: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, anoreksija
Labai reti: glositas, disfagija; enterokolitas. Apie ezofagitą ir stemplės išopėjimą dažniausiai pranešta pacientams, vartojusiems hiklato druską kapsulėmis. Dauguma šių pacientų vaisto gėrė prieš eidami miegoti.

Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Reti: toksinis poveikis kepenims

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Reti: bėrimas dėmelėmis, mazgeliais ir eritema, odos jautrumas šviesai, dilgėlinė
Labai reti: eksfoliacinis dermatitas, angioneurozinė edema

Skeleto, raumenų jungiamojo audinio ir kaulų sutrikimai

Labai reti: sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: šlapalo kiekio kraujyje padidėjimas.

Mažai tikėtina, kad tetraciklinams būdingos nepageidaujamos reakcijos išsivystys vartojant ORACEA, nes vaisto dozė yra maža ir vaisto kiekis plazmoje nedidelis. Tačiau gydytojai turi visada atsižvelgti į šių nepageidaujamų reakcijų galimybę ir atitinkamai stebėti pacientą.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Iki šiol nėra aprašyta žymaus ūminio toksiškumo, pasireiškusio po vienkartinio kelių geriamojo doksiciklino terapinių dozių suvartojimo. Tačiau perdozavimo atveju kyla parenchiminio kepenų ir inkstų pažeidimo ir pankreatito išsivystymo pavojus.

Gydymas

ORACEA įprastinė dozė yra dvigubai mažesnė už doksiciklino dozę, skiriamą gydyti mikrobinę infekciją. Todėl gydytojai turi atsižvelgti į tai, kad labiausia tikėtina, jog dauguma perdozavimo atvejų kraujyje susidarys doksiciklino koncentracijos, turinčios antimikrobinį poveikį; apie tai yra daug su vaistinio preparato saugumu susijusios informacijos. Tokiais atvejais būtina pacientą stebėti. Stipraus perdozavimo atvejais reikia nedelsiant nutraukti doksiciklino vartojimą ir, jei reikia, taikyti simptominio gydymo priemones.

Neabsorbuoto doksiciklino absorbuojimą į žarnyną galima sumažinti skiriant antacidų su magnio arba kalcio druskomis, kurios su doksiciklinu sudaro neabsorbuojamus chelatų kompleksus. Reikia apsvarstyti skrandžio plovimo galimybę.

Dializė nekeičia doksiciklino pusperiodžio serume, todėl perdozavimui gydyti netinka.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai, tetraciklinai. ATC kodas – J01AA02.

Veikimo mechanizmas: Uždegiminių *rožinės žaizdų* patologinė fiziologija iš dalies yra neutrofilų katalizuojamo proceso apraška. Taip pat nustatyta, kad doksiciklinas slopina neutrofilų aktyvumą ir daugelį uždegimą sukeliančių reakcijų, įskaitant susijusias su fosfolipaze A₂, endogeniniu azoto oksidu ir interleukinu 6. Šių išvadų klinikinė reikšmė nežinoma.

Doksiciklino koncentracija plazmoje pavartojus ORACEA yra gerokai mažesnė už reikalingą mikroorganizmams, paprastai sukeliantiems bakterines infekcijas, slopinti.

In vivo mikrobiologinių tyrimų metu, kurie truko 6–18 mėn. ir kurių metu veikliosios medžiagos ekspozicija buvo panaši, nenustatyta poveikio dominuojančiai bakterijų florai mėginiuose iš burnos ertmės, odos, žarnyno arba vaginos. Tačiau negalima atmesti galimybės, kad ilgai vartojant ORACEA gali kilti atsparių žarnyno bakterijų (pvz., enterobakterijų ir žarnų lazdelių) išsivystymo pavojus ir padaugėti atsparumą lemiančių genų.

ORACEA buvo vertinamas dviejų pagrindinių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų 16 savaičių trukmės tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 537 rožine sergantys pacientai (turintys 10–40 papulių ir pūlinėlių ir du ar mažiau mazgelių). Abiejuose tyrimuose bendrasis uždegiminių pažeidimų sumažėjimo vidurkis žymiai didesnis buvo ORACEA grupėje, nei placebo grupėje:

Vidutinis uždegiminių pažeidimų skaičiaus pokytis palyginti su pradine būkle po 16 gydymo savaičių:

	1 tyrimas		2 tyrimas	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebas (n = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebas (n = 144)
Pokyčiai palyginti su pradine būkle (su SP)	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Skirtumo tarp grupių vidurkis (95% patikimumo intervalas)	-5,9 (-8,9; -2,9)		-5,2 (-7,7; -2,7)	
p vertė ^a	0,0001		< 0,0001	

^a gydymo skirtumų pagal pokytį palyginti su pradiniu lygiu p vertė (nustatyta ANOVA būdu)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Absorbuojamas beveik visas per burną suvartotas doksiciklinas. Išgėrus ORACEA, po vienos dozės pikinės koncentracijos plazmoje vidurkis yra 510 ng/ml, o nusistovėjus pastoviai koncentracijai (7 dieną) – 600 ng/ml. Pikinė koncentracija plazmoje paprastai pasiekama praėjus 2–3 valandoms po suvartojimo. Vaisto vartojant su riebiu ir baltymingu maistu, kuriame buvo pieno produktų, vaiste ORACEA esančio doksiciklino biologinis prieinamumas (AUC) sumažėjo 20 %, o pikinis kiekis plazmoje sumažėjo 43 %.

Pasiskirstymas, metabolizmas ir eliminacija

Daugiau kaip 90 % doksiciklino jungiasi su plazmos baltymais, o jo nustatomas pasiskirstymo tūris yra 50 l. Pagrindinis doksiciklino metabolizmo būdas nenustatytas, tačiau fermentų induktoriai sumažina doksiciklino pusperiodį.

Doksiciklinas išsiskiria su šlapimu ir išmatomis nepakitusios veikliosios medžiagos forma. 40 % – 60 % suvartotos dozės per 92 valandas paprastai išsiskiria su šlapimu ir maždaug 30 % su išmatomis.

Galutinis doksiciklino eliminacijos pusperiodis suvartojus ORACEA yra maždaug 21 h po vienos dozės ir maždaug 23 h nusistovėjus pastoviai koncentracijai.

Farmakokinetika specifinėse pacientų grupėse

Pacientams, turintiems sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, doksiciklino pusperiodis žymiai nepakito. Hemodializės metu pašalinamas nedidelis kiekis doksiciklino.

Informacijos apie doksiciklino farmakokinetiką pacientams, kurių sutrikusi kepenų veikla, nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių tyrimuose su gyvūnais nustatyta nepageidaujamų reakcijų, įskaitant skydliaukės hiperpigmentaciją ir inkstų kanalėlių degeneraciją. Šis poveikis pastebėtas kai ekspozicija buvo 1,5–2 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui vartojant ORACEA rekomenduojamomis dozėmis. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Doksiciklino mutageninio poveikio ir įtinkamo klastogeninio poveikio nenustatyta. Tiriant kancerogeninį poveikį su žiurkėmis, nustatytas gerybinių pieno liaukų navikų (fibroadenomų), gimdos navikų (polipų) ir skydliaukės navikų (C ląstelių adenomų) išsivystymo padažnėjimas patelėms.

50 mg/kg per parą doksiciklino dozės žiurkėms sukėlė linijinių spermijų greičio sumažėjimą, tačiau poveikio patinų arba patelių vaisingumui ar spermos morfologijai neturėjo. Skiriant šias dozes sisteminė ekspozicija žiurkėms turėtų būti maždaug 4 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui, vartojančiam rekomenduojamą ORACEA dozę. Skiriant didesnes kaip 50 mg/kg per parą dozes nustatytas neigiamas poveikis žiurkių vaisingumui ir dauginimosi funkcijai. Perinatalinio ir postnatalinio toksikumo tyrimai su žiurkėmis žymaus poveikio, kai vartojamos terapinės dozės, neparodė. Žinoma, kad doksiciklinas pereina per placentą ir literatūroje paskelbti duomenys rodo, kad tetraciklinai gali turėti toksišką poveikį besivystančiam vaisiui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Juodasis geležies oksidas

Raudonasis geležies oksidas

Geltonasis geležies oksidas

Titano dioksidas

Užrašo rašalas

Šelakas

Propilenglikolis

Juodasis geležies oksidas

Mėlynasis pigmentas *Indigo carmine aluminium lake*

Raudonasis pigmentas *Allura Red AC aluminium lake*

Briliantinis mėlis *FCF aluminium lake*

Geltonasis pigmentas *D&C Yellow No. 10 aluminium lake*

Opacode juodasis S-1-8115

Opacode juodasis S-1-8114

Kapsulės turinys

Hipromeliozė

Metakrilo rūgštis ir etilo akrilato kopolimeras (1:1)

Trietilo citratas

Talkas

Geltonai smėlinis pigmentas YS-1-17274-A (hipromeliozė 3cP/6cP, titano dioksidas, makrogolis 400, geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas, polisorbatas 80)

Cukraus granulės (kukurūzų krakmolas, sacharozė)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aluminio/PVC/aclar plėvelės lizdinės plokštelės

Pakuotės dydis: 56 kapsulės 4 dvisluoksnėse juostelėse (po 14 kapsulių juostelėje)

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą – atitinkamoje šalyje]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{el. paštas}>

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Pildoma atitinkamoje šalyje]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Pildoma atitinkamoje šalyje]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Pildoma atitinkamoje šalyje]

B. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės
doksiciklinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra 40 mg doksiciklino (monohidrato forma).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės
Daugiau informacijos yra pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nuryti visą – neskaldyti ir nekramtyti. Vartoti užgeriant vandeniu.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą – pildoma atitinkamoje šalyje]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Pildoma atitinkamoje šalyje]

13. SERIJOS NUMERIS

Serijos Nr.:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildoma atitinkamoje šalyje]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Pildoma atitinkamoje šalyje]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Pildoma atitinkamoje šalyje]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ALIUMINIO/PVC/ACLAR PLĖVELĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės
doksiciklinas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

[Žr. I priedą – pildoma atitinkamoje šalyje]

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Serijos Nr.:

5. KITA

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

C. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės
Doksiciklinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra ORACEA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ORACEA
3. Kaip vartoti ORACEA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ORACEA
6. Kita informacija

1. KAS YRA ORACEA IR KAM JIS VARTOJAMAS

ORACEA yra suaugusiųjų vaistas, skirtas sumažinti spuogų ir raudonų mazgelių ant veido, kuriuos sukėlė liga, vadinama rožine.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT ORACEA

ORACEA vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kuriai tetraciklinų šeimos veikliajai medžiagai, įskaitant doksicikliną ar minocikliną, arba bet kuriai pagalbinei ORACEA medžiagai (žr. 6 skyrių);
- jeigu esate nėščia, ORACEA negalima vartoti po 4 nėštumo mėnesio, nes vaistas gali pakenkti negimusiam vaikui. Jeigu gydydamasi ORACEA įtariate ar sužinojote, kad pastojote, nedelsdama kreipkitės į gydytoją;
- jeigu sergate liga, nuo kurios skrandyje sumažėja rūgštingumas (achlorhidrija) arba jeigu Jums atlikta viršutinės žarnyno dalies (vadinamos dvilykapiršte žarna) operacija.

ORACEA negalima vartoti kūdikiams ir jaunesniems kaip 12 metų vaikams, nes gali visam laikui pakisti jų dantų spalva arba sutrikti dantų vystymasis.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite gydytojui

- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu turite polinkį į kandidamikozės išsivystymą arba jeigu šiuo metu sergate burnos arba makšties mieline arba grybeline infekcija;
- jeigu sergate raumenų liga, vadinama sunkiąja miastenija (lot. *myastenia gravis*);
- jeigu sergate kolitu;
- jeigu Jūsų stemplė sudirginta arba išopėjusi;
- jeigu sergate rožinės forma, pažeidžiančia akis;
- jeigu Jūs odą dažnai veikia stiprūs saulės arba dirbtiniai spinduliai, nes kai kurie asmenys, vartojantys doksicikliną, gali stipriai nudegti. Turite naudoti priemones su

saulės filtrais arba saulės blokatoriais, kad sumažėtų nudegimo pavojus, arba nutraukti ORACEA vartojimą, jeigu oda nudegė.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

ORACEA ir tam tikri kiti vaistai, vartojami kartu, gali netinkamai veikti. Pasakykite gydytojui, jeigu kartu su ORACEA vartojate ar ketinate vartoti kitus vaistus.

- ORACEA negalima vartoti tuo pačiu metu, kaip ir vaisto izotretinoino, nes gali padidėti spaudimas smegenyse. Izotretinoino skiriama pacientams, sergantiems sunkios formos akne.
- Nevartokite antacidų, multivitaminų ar kitų produktų, turinčių kalcio (pvz., pieno ir jo produktų, vaisių sulčių su kalciumu), aliuminio, magnio (įskaitant kvinaprilio tabletes, vartojamas nuo aukšto kraujospūdžio), geležies arba bismuto, arba cholestiramino, aktyvios anglies arba sukralfato, kol po ORACEA išgėrimo nepraėjo 2–3 valandos. Vienu metu vartojant šias medžiagas gali sumažėti ORACEA veiksmingumas.
- Kitos opų ir odos nudegimų gydymo priemonės irgi gali sumažinti ORACEA veiksmingumą, todėl jas vartoti reikia ne anksčiau kaip po 2 valandų po ORACEA išgėrimo.
- Jeigu vartojate kraują skystinančius (krešumą mažinančius) vaistus, gali reikėti pakeisti šių vaistų dozes.
- Jeigu vartojate tam tikrus vaistus nuo diabeto, gydytojui gali reikėti patikrinti, ar nereikia keisti vaistų nuo diabeto dozių.
- ORACEA gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, todėl galite pastoti.
- ORACEA gali sumažinti kai kurių antibiotikų (įskaitant penicilinus) veiksmingumą.
- Jeigu vartojate barbitūratų (migdomųjų tablečių arba trumpalaikio poveikio vaistų nuo skausmo), rifampicino (nuo tuberkuliozės), karbamazepino (nuo epilepsijos), difenilhidantoino ir fenitoino (nuo smegenų priepuolių), primidono (nuo traukulių) arba ciklosporino (jei persodinti organai), gali sutrumpėti laikas, kurį ORACEA išlieka veiksmingas Jūsų kraujotakoje.
- Vartojant ORACEA kartu su bendruoju anestetiku metoksifluoranu gali būti sunkiai pažeisti inkstai.

ORACEA vartojimas su maistu ir gėrimais

Visada ORACEA kapsules užgerkite pakankamu kiekiu vandens, nes taip sumažėja gerklės ir stemplės sudirginimo ar išopėjimo pavojus.

Nevartokite ORACEA kartu su pienu ar pieno produktais, nes juose yra kalcio, galinčio sumažinti ORACEA veiksmingumą. Jeigu suvartojote ORACEA, pieno produktų gerkite ar valgykite ne anksčiau kaip po 2–3 valandų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

ORACEA negalima vartoti *nėštumo metu, nes šis vaistas gali visam laikui pakeisti negimusio vaiko dantų spalvą.*

ORACEA negali ilgą laiką vartoti žindytė, nes šis vaistas gali pakeisti motinos pienu maitinamo kūdikio dantų spalvą ir sulėtinti kaulų augimą.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ORACEA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines ORACEA medžiagas

ORACEA sudėtyje yra cukraus (sacharozės). Jeigu Jūsų gydytojas yra minėjęs, kad netoleruojate kai kurių cukrų, prieš vartodami šį vaistą, kreipkitės į gydytoją.

3. KAIP VARTOTI ORACEA

ORACEA visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kas rytą turite išgerti vieną ORACEA kapsulę. Nurykite kapsulę visą, nekramtydami. Gerkite ORACEA sėdėdami arba stovėdami ir užsigerkite pilna stikline vandens, kad išvengtumėte gerklės sudirginimo.

Pavartojus per didelę ORACEA dozę

Pavartojus per daug ORACEA kyla kepenų, inkstų arba kasos pažeidimo pavojus.

Jeigu išgėrėte daugiau ORACEA kapsulių, negu reikia, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją.

Pamiršus pavartoti ORACEA

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą kapsulę.

Nustojus vartoti ORACEA

Jūs turite vartoti ORACEA, kol gydytojas lieps nutraukti gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

ORACEA, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas šalutinis poveikis

Vartojant ORACEA, šis šalutinis poveikis gali pasireikšti dažnai (1–10 pacientų iš 100):

- Nosies ir gerklės uždegimas,
- Sinusų (nosies ančių) uždegimas,
- Grybelinė infekcija,
- Nerimas,
- Su sinusais susijęs galvos skausmas,
- Aukštas arba padidėjęs kraujospūdis,
- Viduriavimas,
- Viršutinės pilvo dalies skausmas,
- Burnos džiūvimas,
- Nugaros skausmas,
- Skausmas,
- Tam tikrų kraujo tyrimų pokyčiai (gliukozės kiekio kraujyje arba kepenų funkcijos tyrimo pokyčiai).

Retas šalutinis poveikis

Vartojant tetraciklinų grupės (kuriai priklauso ir ORACEA) vaistus, retais atvejais gali pasireikšti šis šalutinis poveikis (1–10 pacientų iš 10 000):

- Viso kūno alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos*,
- Tam tikrų kraujo kūnelių skaičiaus pokyčiai,

- Spaudimo smegenyse padidėjimas,
- Širdiplėvės uždegimas,
- Pykinimas, vėmimas, anoreksija,
- Kepenų pažeidimas,
- Odos bėrimas arba dilgėlinė,
- Nenormali odos reakcija į saulės spindulius,
- Šlapalo kiekio kraujyje padidėjimas:

Labai retas šalutinis poveikis

Vartojant tetraciklinų grupės (kuriai priklauso ir ORACEA) vaistus, labai retais atvejais gali pasireikšti šis šalutinis poveikis (mažiau kaip 1 pacientui iš 10 000):

- Alerginės reakcijos, nuo kurių sutinsta akys, lūpos arba liežuvis*,
- Mielinės infekcijos išangės ir lyties organų srityje,
- Raudonųjų kraujo kūnelių pažeidimas (hemolizinė anemija),
- Liežuvio uždegimas,
- Rijimo sutrikimai,
- Žarnyno uždegimas,
- Stemplės uždegimas arba išopėjimas,
- Odos uždegimas, sukeliantis pleiskanojimą,
- Imuninės sistemos ligos, vadinamos sisteminė raudonąja vilklige, pablogėjimas.

* Nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į greitosios medicinos pagalbos skyrių, jeigu Jums ima tinti veidas, lūpos, liežuvis ir gerklė, jeigu pasidaro sunku kvėpuoti, pasireiškia dilgėlinė arba ima niežėti oda ar akys, jeigu pagreitėja širdies plakimas (palpitacijos) arba jei imate atrodyti, kad nualpsite. Šie reiškiniai gali reikšti sunkią alerginę (padidėjusio jautrumo) reakciją.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI ORACEA

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant išorinės pakuotės arba lizdinės plokštelės po serijos numerio nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, ORACEA vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

ORACEA sudėtis

Veiklioji medžiaga yra doksicilinas. Vienoje kapsulėje yra 40 mg doksiciklino (monohidrato forma).

Pagalbinės medžiagos yra

hipromeliozė, metakrilo rūgštis ir etilo akrilato kopolimeras (1:1), trietilo citratas, talkas, geltonai smėlinis pigmentas YS-1-17274-A (hipromeliozė 3cP/6cP, titano dioksidas, makrogolis 400,

geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas, polisorbatai 80), cukraus granulės (kukurūzų krakmolos, sacharozė).

Kapsulės: želatina, juodasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas, geltonasis geležies oksidas, titano dioksidas.

Užrašo rašalas: šelakas, propileno glikolis, juodasis geležies oksidas, mėlynasis pigmentas *indigo carmine aluminium lake*, raudonasis pigmentas *allura red AC aluminium lake*, briliantinis mėlis *FCF aluminium lake*, geltonasis pigmentas *D & C yellow no. 10 aluminium lake*, *Opacode* juodasis S-1-8115, *Opacode* juodasis S-1-8114.

ORACEA išvaizda ir kiekis pakuotėje

ORACEA yra modifikuoto atpalaidavimo kietas kapsulės.

Kapsulės yra smėlio spalvos, su užrašu „CGPI 40“.

Vienoje pakuotėje yra 56 kapsulės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą – pildoma atitinkamoje šalyje]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{el. paštas}>

Gamintojas, atsakingas už serijos išleidimą:

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

Šis vaistinis preparatas registruotas EEA šalyse narėse šiais pavadinimais:

SE – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

JK – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

DE – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

IE – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

AT – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

FI – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

LU – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

NL – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

IT – ORACEA 40 mg modifikuoto atpalaidavimo kietos kapsulės

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO SĄLYGOS

Referencinės valstybės narės koordinuojamos nacionalinės kompetentingos institucijos privalo užtikrinti, kad rinkodaros teisės turėtojai įvykdytų šias sąlygas:

Pareiškėjas turi atlikti mikrobiologinius poregistracinius tyrimus, siekdamas kuo geriau išaiškinti atsparumo atsiradimo žarnyno ir viršutinių kvėpavimo takų mikrofloroje riziką taikant ilgalaikį gydymą preparatu Oracea, ir pateikti tyrimo protokolą per 3 mėnesius nuo patvirtinimo. Apimtis, metodai ir vertinimo kriterijai turi atitikti panašius literatūroje aprašytus tyrimus. Pareiškėjas turi sutikti šį tyrimą atlikti iki galo ir saugoti jo ataskaitą tinkamą laikotarpį nuo duomenų patvirtinimo (pvz., 2 metus).