

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMS(-I),
LIETOŠANAS VEIDS(-I), PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I) UN REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS(-U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Minhene, Vācija	ORACEA	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai
Somija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Minhene, Vācija	ORACEA	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai
Vācija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Minhene, Vācija	ORACEA	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai
Īrija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Minhene, Vācija	ORACEA ¹	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai
Itālija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Minhene, Vācija	ORACEA	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai
Luksemburga		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Minhene, Vācija	ORACEA	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai
Holande		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Minhene, Vācija	ORACEA ²	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai
Zviedrija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Minhene, Vācija	ORACEA	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai

¹ Nosaukums vēl nav apstiprināts

² Nosaukums vēl nav apstiprināts

Lielbritānija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mīnhene, Vācija	ORACEA	40 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai lietošanai
---------------	--	--	--------	-------	------------------------------------	-------------------------

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS
ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ORACEA ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMS

Rozācija (*rosacea*) ir bieži sastopams hronisks ādas patoloģisks stāvoklis, kam bieži raksturīgas remisijas un saasinājuma stadijas un kurš galvenokārt skar sejas ādu, papildu fiziskam diskomfortam radot arī nopietnas psiholoģiskas problēmas. Rozācijas ārstniecībā galvenā uzmanība tiek veltīta papulopustulozo bojājumu mazināšanai, jo ir ļoti grūti panākt eritēmas un teleangiektāzijas bojājumu samazināšanu. Vienīgās pašlaik Eiropas Savienībā plaši apstiprinātās terapijas ir lokālās terapijas, izmantojot metronidazolu vai azelaīnskābi, kurās paredzēta šo medikamentu lietošana divreiz dienā un kas var izsaukt tādas nevēlamas lokālas blaknes kā ādas iekaisumu vai rozācijas pastiprināšanos. Ar pienācīgi pamatotiem drošuma rādītājiem jau vairāk nekā 25 gadus klīniskajā praksē dažādu infekcijas slimību ārstniecībā plaši izmanto doksicilīnu, galvenokārt 100-200 mg lielās dienas devās. Saskaņā ar vairākām starptautiskām nostādnēm arī doksicilīnu nereti iesaka rozācijas ārstēšanā, bet to apstiprinājušas tikai dažas ES valstis; doksicilīna nereglamentēta klīniskā izmantošana tiek plaši praktizēta ilgstošai *acne vulgaris* ārstēšanai (no mēnešiem līdz gadiem ilgām terapijām) ar devām, kas kopumā ir lielākas (100 mg dienā) par *Oracea* piedāvātajām devām (40 mg dienā). Tas var radīt lielāku nelabvēlīgu reakciju risku, piemēram, rezistenci normālajā mikroflorā. Tādēļ piedāvātais *Oracea* pielietojums (doksicilīna 40 mg tabletes) nav vērtējams kā zāles ar jaunu ķīmisku vielu, tā mērķis ir izstrādāt orāli vienreiz dienā lietojamu preparātu, kas izsauktu ātru un stabilu doksicilīna plazmas koncentrāciju pretiekaisuma, bet ne antibakteriālas reakcijas līmenī.

Procedūra iesniegta izskatīšanai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), kura ierosināja izskatīt daudzus jautājumus no sastādītā jautājumu saraksta, kā arī no iesniedzējam svarīgāko jautājumu saraksta.

CHMP uzskatīja, ka doksicilīna (100-200 mg dienā) drošums ir pārbaudīts jau vairāk nekā 25 gadus ilgajā klīniskajā praksē, apstiprinot *Oracea* mazākas devas panesamību. Klīniskie pētījumi neatklāja nekādas ar terapiju saistītas ievērojamas nevēlamas blaknes, un līdzekļa panesamību neietekmē ne pacienta dzimte, vecums, ne slimības smagums. Pretēji lielākām, antibakteriālām doksicilīna devām, kas var izraisīt baktēriju rezistenci un pārmērīgu savairošanos, doksicilīna 40 mg dienas devas lietošanas ilgtermiņa klīniskās prakses pieredze apstiprina doksicilīna panesamību šādā devā ilgstošā ārstniecībā. Pieredze, kas iegūta pēc doksicilīna palaišanas tirgū, nav liecinājusi par jebkādam jaunām problēmām attiecībā uz drošumu. Ir aplēsts, ka kopš reģistrēšanas ASV aptiekās līdz 2007. gada novembrim tika saņemtas vairāk nekā 400 000 *Oracea* receptes, un pēc medikamenta palaišanas tirgū nav atklātas jaunas problēmas attiecībā uz drošumu.

Saistībā ar iedarbību iesniedzējs atsaucās uz *Oracea* kā monoterapijas līdzekļa papulopustulozo bojājumu mazināšanā klīniskās iedarbības rādītājiem, kas iegūti divos 3. stadijas dubultaklās, randomizētās, *placebo* kontrolētās metodes pētījumos, kurā tika iesaistīti 530 pacienti. Abos pētījumos atklājās *Oracea* ievērojams iedarbības pārkāpums pār *placebo*. Tā kā nav veikti oficiāli devu iedarbīguma pētījumi, 3. stadijas dati tika analizēti, lai noskaidrotu devu iedarbības attiecību. Iesniedzējs secināja, ka lielākas devas mg/kg izraisīja lielāku plazmas koncentrāciju, bet neradīja lielāku klīnisko iedarbību un ka doksicilīna pretiekaisuma deva (40-mg) deva visaugstāko pretiekaisuma iedarbību rozācijas ārstēšanā. Turklāt pētījuma sākotnējie rezultāti, salīdzinot *Oracea* (40 mg doksicilīna) ar 100 mg doksicilīna dienas devām, abos gadījumos kombinējot ar vietēju lietošanu, apstiprina hipotēzi par *Oracea* dozācijas režīma līdzvērtīgu iedarbīgumu. Ja piedāvātā indikācija atspoguļo sākotnējos galveno pētījumu gala secinājumus, kā pašlaik tiek atzīts, *CHMP* uzskatīja, ka iedarbība ir pietiekoši apliecināta iesniegto 3. stadijas pētījumu pētītajās populācijās.

Iesniedzējs jautājumu, kāpēc nav iesniegti komparatormetodes pētījuma dati, argumentēja ar faktu, ka netika pieprasīti kontrolēti klīniskie pētījumi ar tāda aktīva komparatora izmantošanu kā, piemēram, sistēmas doksicilīns, tā kā zāļu izstrādes programma tika veidota saskaņā ar vairākām *ICH* vadlīnijām, t.i., *CPMP/ICH/291/95* un *CPMP/ICH/135/95*, kurās nav paredzēts aktīvs komparators, kā arī E10 Ieteikumiem kontroles grupu izvēlei klīniskos pētījumos (*CPMP/ICH/364/96*), kurā tiek atbalstīta

placebo kontroles grupu metodes izmantošana, ja tā ētiskā un praktiskā ziņā ir piemērotākā metode. Iesniedzējs uzskatīja, ka *Oracea* gadījumā pētījumi salīdzinājumā ar kāda aktīva komparatora izmantošanu nebūtu praktiski un ticami. Savukārt pētījumi tika veikti, lai novērtētu *Oracea* iedarbību un drošumu kombinācijā ar tādu aktīvu terapiju kā ārstniecību ar metronidazolu. Pētījumos tika atklāts, ka *Oracea* kā papildinājums metronidazolam dod daudz lielāku iedarbību nekā, lietojot tikai metronidazolu, un ka netika atklātas nekādas atšķirības iedarbībā starp lielām un mazām doksicilīna devām. CHMP piekrita atsaucei uz ICH vadlīnijām, kurās nav paredzēta aktīva komparatora izmantošana, ja tiek uzskatīts, ka kontroles grupā ētiskā un praktiskā ziņā piemērotākā metode ir *placebo* izmantošana. Rozācijas indikācija, kā noteikts pētījuma iekļaušanas kritērijos, uzskatāma par atbilstošu šiem kritērijiem. Tāpēc CHMP uzskatīja, ka *Oracea* klīniskā iedarbība ir pietiekoši apliecinājusies abos *placebo* kontrolētajos 3. stadijas pētījumos, un šis jautājums ir atrisināts.

Attiecībā uz rezistences izraisīšanu iesniedzējs atsauca uz vairāku pētījumu datiem, kuri liecināja, ka 100 mg doksicilīna devas izsauc konstatējamu mutes un zarnu mikrofloras rezistenci. Sešos pētījumos tika pētītas pārmaiņas mikroflorā, lietojot doksicilīnu mazās devās (40 mg dienā), vērsot uzmanību uz zarnu, smaganu mikrofloru, kā arī siekalās un uz ādas atrodamo mikrofloru. Walker et al 2005. gadā veiktajā dubultklās, *placebo* kontrolētās metodes pētījumā, kurā tika pētīta 20 mg doksicilīna iedarbība, netika atklātas nekādas statistiski nozīmīgas atšķirības starp aktīvo un *placebo* grupu attiecībā uz doksicilīna rezistentu, kā arī pret vairākām zālēm rezistentu baktēriju klātbūtni izkārnījumos vai vaginālās iztriepes paraugos. Saistībā ar noteiktajās vidēs dzīvojošo baktēriju pakļaušanu iedarbībai iesniedzējs atsauca uz vairākām publikācijām, kurās apgalvots, ka antibakteriāli aktīvo zāļu koncentrācija organismā ir ļoti zema, tādējādi rezistences veidošanās risks ir ļoti zems. Lietojot modificētā doksicilīna preparātu 40 mg devās, maksimālais doksicilīna koncentrācijas izdalījumu līmenis visiem ekskrēcijas mehānismiem būs 0,03 – 0,16 mg/L. Doksicilīna klātbūtne plazmas proteīnos, zemādas audos un izkārnījumos ir jāņem vērā, jo tikai doksicilīna brīvā frakcija (10%) ir antibakteriāli aktīva, lietojot doksicilīnu orālā veidā 40 mg devās. Iesniedzējs atsauca arī uz sešos *placebo* kontrolētos pētījumos iegūtajiem datiem, kur tika iesaistīti 400 pacientu, kuros pēc ilgstošas doksicilīna lietošanas 40 mg dienā 6 līdz 18 mēnešus netika konstatēta rezistentas mikrofloras palielināšanās kuņģa zarnu traktā (izkārnījumos), vaginālajā gļotādas slānī, uz ādas, siekalās vai zobakmens slānī, kas atbilst farmakokinētiskajiem izmeklējumiem noteiktajās vidēs. Pamatojoties uz šiem atklājumiem, var izdarīt zinātniskus secinājumus, ka doksicilīna lietošanas mazās devās iedarbība uz normālo mikrofloru, ieskaitot tādas baktērijas kā *E coli*, enterokoki, stafilokoki un streptokoki, gandrīz neeksistē, un ka rezistences attīstīšanās riska iespēja ir niecīga.

CHMP atzīst, ka pieejamie pētījumi un farmakokinētiskie dati norāda, ka ir apšaubāms, ka *Oracea* (40 mg doksicilīna dienas deva) varētu izraisīt rezistenci normālajā mikrobiotā, salīdzinot ar 100 mg doksicilīna lietošanu dienā, tādēļ tā neuzskata, ka šis varētu būt svarīgs iebildums attiecībā uz zāļu atzīšanu. Tomēr ir ļoti vēlamas padziļinātas zināšanas par ilgstošu doksicilīna lietošanas mazās devās ekoloģisko iedarbību, un iesniedzējam tiek lūgts uzņemties saistības iesniegt apstiprināšanai labi izplānota klīniska pētījuma protokolu par zālēm pēc to palaišanas tirgū, kurā tiktu pētīta attiecīgo baktēriju rezistences veidošanās zarnu traktā un augšējos elpošanas ceļos, kā arī atbilstīgi veikt pētījumu 3 mēnešu laikā kopš tā apstiprināšanas. Pētījumā iegūtos datus jāiesniedz izskatīšanai attiecīgajām valsts kompetentajām iestādēm. Iesniedzējam tika prasīts arī atspoguļot informāciju par šo jautājumu zāļu apraksta 4.4. un 5.1. iedaļā.

Visbeidzot CHMP atzina grūtības iedalīt rozāciju dažādās apakšgrupās, jo bieži simptomi ir līdzīgi dažādiem apakštipiem, kā arī atzīmēja, ka *Oracea* vairāk paredzēta papulu un pustulu ārstēšanai nekā rozācijas ārstēšanai kopumā vai kāda tās specifiska apakštipa ārstēšanā. CHMP atzinīgi novērtēja arī skaidrojumu par kritērija izslēgšanu attiecībā uz mezgliņu skaitu, jo piedāvātajā indikācijā netika norādīta nekāda ietekme uz mezgliņiem. Saistībā ar eritēmu CHMP uzskatīja, ka, neskatoties uz pierādījumu nepietiekamību attiecībā uz pozitīvo iedarbību uz eritēmu, nav norādes par eritēmas stāvokļa pasliktināšanās risku *Oracea* terapijas laikā.

Turklāt CHMP uzskatīja, ka, lai arī 40 mg doksicilīna dienas devas terapijas iedarbība nav atklāta okulārās rozācijas pacientiem, literatūras dati apvienojumā ar abu *placebo* kontrolēto pētījumu iesniegtajiem datiem nerādīja īpašas bažas attiecībā uz drošumu šajā apakšgrupā. CHMP ierosināja

grozīt zāļu apraksta 4.4. un 5.1 iedaļu, lai mazinātu risku izslēgt okulārās rozācijas pacientu terapiju. CHMP arī uzskatīja, ka pētījums, uz kuru atsaucās iesniedzējs, par to, ka papulopustulozos bojājumus dermatologi savā praksē jau klasificē atbilstoši kvalitatīvajām un arī kvantitatīvajām mērīšanas metodēm, bija attiecināms uz šo gadījumu; tādējādi piedāvātā indikācija tika uzskatīta par klīniski piemērojamu un praktisku.

Nobeigumā CHMP uzskata, ka *Oracea* iedarbība papulopustulozu bojājumu samazināšanā pieaugušajiem pacientiem ir pietiekami apliecināta. Visaptverošā klīniskā pieredze doksicilīna lietošana lielās devās (100-200 mg dienā) un fakts, ka visi 3. stadijas pētījumi apstiprina *Oracea* labu panesamību un pierāda ar *placebo* līdzvērtīgu drošuma profilu, tika uzskatīti par pārliecinošiem.

Tomēr pētījumu dati par antibiotiskās rezistences selekcijas riska neesamību normālajā mikrobiotā netika uzskatīti par pilnībā pārliecinošiem ierobežoto izmantoto metožu dēļ. Tādēļ CHMP iesniedzējam lūdza uzņemties saistības veikt atbilstošu pētījumu par zālēm pēc to palaišanas tirgū, lai turpmāk noskaidrotu rezistences veidošanās risku zarnu traktā un augšējos elpošanas ceļos, kas saistīts ar ilgstošu ***Oracea* lietošanu**. Pētījuma apjomam, plānam un secinājumiem jāatbilst līdzīgiem literatūrā publicētiem izmēģinājumiem un pētījuma protokols 3 mēnešu laikā jāiesniedz apstiprināšanai atsaucies valsts kompetentajai iestādei. Iesniedzējam ir arī jāpabeidz šis pētījums un jāiesniedz ziņojums pieņemamā laikposmā (piemēram, 2 gadus) kopš apstiprināšanas. Iesniedzējam tika prasīts arī pārskatīt zāļu *Oracea* apraksta 4.4. un 5.1. iedaļu nepietiekamas pieredzes dēļ attiecībā uz okulāro rozāciju, kā norādīts apstiprinātajā pārskatītajā informācijā par zālēm.

Novērtējot *Oracea* ieguvumu/riska attiecību, tika ņemti vērā tagadējā situācija attiecībā uz rozācijas terapijas variantiem, kā arī fakts, ka *Oracea* varētu sniegt alternatīvu starptautiskajām vadlīnijām, kas iesaka nereglementētu doksicilīna (vai citu tetraciklīna derivātu) izmantošanu rozācijas ārstniecībā, tādējādi samazinot nevēlamu blakņu risku. Tādēļ CHMP uzskata, ka ieguvumi no tādu sistēmas zāļu kā *Oracea* tirdzniecības šajā indikācijā veido pārsvaru pār iespējamo negatīvo ietekmi, kas saistās ar rezistences izraisīšanu, tādēļ ieguvumu/riska attiecību uzskata par pozitīvu.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM

Tā kā

- CHMP uzskata, ka *Oracea* iedarbība papulopustulozu bojājumu samazināšanā pieaugušajiem pacientiem ir pietiekami apliecināta,

- CHMP uzskata, ka *Oracea* ir laba panesamība, kā arī ir atzinīgi vērtē tā drošuma profilu ar nosacījumu, ka tiek pildītas saistības veikt pētījumu pēc zāļu palaišanas tirgū, kā norādīts IV pielikumā, un pārskatīt zāļu apraksta, kā norādīts IV pielikumā,

- CHMP uzskata, ka ieguvumi no tādu sistēmas zāļu kā *Oracea* tirdzniecības šajā indikācijā veido pārsvaru pār iespējamo negatīvo ietekmi, kas saistās ar rezistences izraisīšanu, tādēļ ieguvumu/riska attiecību uzskata par pozitīvu,

CHMP ir ieteikusi izsniegt reģistrācijas apliecības attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, markējuma un lietošanas pamācību *Oracea* medikamentam. Nosacījumi attiecībā uz reģistrācijas apliecību ir iekļauti IV pielikumā.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ORACEA un citi nosaukumi 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 40 mg doksiciklīna (doxycyclinum)-(monohidrāta veidā).

Palīgviela: Katra cietā kapsula satur 102-150 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības cietās kapsulas

Bēšas krāsas kapsulas, lielums Nr. 2, iespiests marķējums „CGPI 40”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

ORACEA ir indicēts papulopustulāru bojājumu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar sejas *rosacea*.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pieaugušie, tostarp gados vecāki pacienti:

Dienas deva ir 40 mg (1 kapsula). Kapsula jāieņem no rīta, uzdzerot pietiekami daudz ūdens, lai mazinātu barības vada kairinājuma un čūlu veidošanās risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientu stāvoklis jāizvērtē pēc 6 nedēļām, un, ja iedarbība nav novērojama, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Klīniskajos pētījumos pacienti tika ārstēti 16 nedēļas. Veicot apsekošanu pēc 4 nedēļām, tika konstatēts, ka pēc terapijas pārtraukšanas bojājumiem ir tieksme atjaunoties. Tādēļ ir ieteicams veikt pacientu stāvokļa novērtēšanu 4 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

ORACEA jālieto uzmanīgi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai tiem pacientiem, kas lieto zāles ar iespējamu hepatotoksisku iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni un pusaudži

Doksiciklīna lietošana ir kontrindicēta bērniem līdz 12 gadu vecumam (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem tetraciklīniem vai jebkuru no sastāvdaļām.

Lietošana zīdaiņiem un bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.6).

Doksiciklīnu nedrīkst izrakstīt pacientiem, kuriem ir ahlorhidrija vai kuriem veikta ķirurģiska divpadsmitpirkstu zarnas reducēšana to apvadot vai izslēdzot.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

ORACEA satur doksiciklīnu formā, kas speciāli izveidota, lai preparāts būtu iedarbīgs plazmas koncentrācijā, kas ir zemāka par antibakteriālās iedarbības sliekšni. ORACEA nedrīkst lietot tādu infekciju ārstēšanā, kuras izraisījuši pret doksiciklīnu jutīgi organismi (vai pastāv aizdomas, ka tie ir jutīgi).

Tetraciklīni cieto zāļu formā var izraisīt barības vada kairinājumu un čūlu veidošanos. Lai izvairītos no barības vada kairinājuma un čūlu veidošanās, ieņemot šīs zāles, pietiekamā daudzumā jālieto šķidrums (ūdens) (skatīt apakšpunktu 4.2). ORACEA jānorij, atrodoties stāvus vai sēdus stāvoklī.

Lai gan klīniskajos pētījumos ar ORACEA pastiprināta mikroorganismu, piemēram, rauga sēnīšu, attīstīšanās netika novērota, tomēr palielinātu tetraciklīnu devu izmantošana terapijā var izraisīt pastiprinātu neuzņēmīgu mikroorganismu, tostarp sēnīšu, vairošanos. Palielinātu tetraciklīnu devu izmantošana var palielināt vaginālās kandidāzes rašanās biežumu, kaut gan klīniskajos pētījumos ar ORACEA tā netika novērota. ORACEA jālieto uzmanīgi pacientiem, kuriem anamnēzē konstatēta nosliece uz pastiprinātu kandidāzes attīstīšanos. Ja ir aizdomas par superinfekciju, jāveic atbilstoši pasākumi, tostarp jāapsver ORACEA lietošanas pārtraukšana.

Lielāku tetraciklīnu devu izmantošana terapijā ir saistīta ar rezistentu zarnu baktēriju rašanos, piemēram, enterokokiem un enterobaktērijām. Pacientiem, kurus ārstē ar ORACEA, nevar izslēgt rezistences veidošanos normālā mikroflorā, lai gan tas netika novērots klīniskajos pētījumos ar mazām doksiciklīna devām (40 mg/dienā).

Doksiciklīna koncentrācija asinīs pacientiem, kurus ārstē ar ORACEA, ir zemāka nekā tiem, kuru terapijā izmanto konvencionālās doksiciklīna pretmikrobu formas. Tā kā nav pieejami dati, kas apstiprina zemu devu lietošanas drošību aknu darbības traucējumu gadījumā, ORACEA jālieto uzmanīgi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai tiem pacientiem, kas lieto zāles ar iespējamu hepatotoksisku iedarbību. Tetraciklīnu antianaboliskā iedarbība var izraisīt urīnvielas slāpekļa līmeņa (BUN) palielināšanos asinīs. Līdz šim veiktie pētījumi rāda, ka tas nenotiek, lietojot doksiciklīnu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem ir *myasthenia gravis*, jo, iespējams, pastāv stāvokļa pasliktināšanās risks.

Visiem pacientiem, kuri saņem doksiciklīnu, tostarp ORACEA, jāiesaka izvairīties no pārmērīgas saules gaismas vai mākslīgās ultravioletās gaismas, kamēr viņi lieto doksiciklīnu, un pārtraukt ārstēšanos, ja rodas fototoksicitāte (piem., ādas izsitumi). Jāapsver saules gaismas iedarbību filtrējošu vai bloķējošu līdzekļu izmantošana. Ārstēšana jāpārtrauc, parādoties pirmajām fotosensitivitātes pazīmēm.

Ja terapijā izmanto doksiciklīnu, tāpat kā jebkādu pretmikrobu līdzekļu izmantošanas gadījumā kopumā, pastāv pseidomembranoza kolīta attīstīšanās risks. Ja terapijas laikā ar ORACEA rodas caureja, jāapsver pseidomembranoza kolīta varbūtība un jāuzsāk atbilstoša terapija. Tas var ietvert doksiciklīna terapijas pārtraukšanu un specifiskas antibiotiku terapijas uzsākšanu. Šajā situācijā nevajadzētu izmantot līdzekļus, kas nomāc peristaltiku.

ORACEA nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem *rosacea* ietver okulāras izpausmes (piemēram, acu *rosaceas* un/vai blefarīta/Meiboma slimības gadījumos), jo dati par lietošanas drošību un efektivitāti šajā populācijā ir ierobežoti. Ja ārstēšanas kursa laikā ar ORACEA parādās šīs pazīmes, terapija jāpārtrauc un pacients jānosūta pie oftalmologa.

Teraciklīnu lietošana cilvēkiem zobu veidošanās laikā var izraisīt pastāvīgu zobu atkrāsošanos (dzeltenīgi-pelēcīgi-brūni). Šī reakcija biežāk tikusi novērota ilgstošas zāļu lietošanas laikā, bet nav novērota pēc atkārtotiem, īsiem ārstēšanas kursiem. Ir ziņots arī par emaljas hipoplāziju. Tāpat kā citi tetraciklīni doksiciklīns veido stabilu kalcija kompleksu jebkādos kaulus veidojošos audos. Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kas saņēma tetraciklīna devas 25 mg/kg ik pa sešām stundām, tika novērota mazā liela kaula augšanas palēnināšanās. Kad zāļu lietošana tika pārtraukta, šī reakcija izrādījās atgriezeniska.

Smagas akūtas paaugstināta jutīguma reakcijas gadījumā (piem., anafilakses), nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar ORACEA un jāveic parastie neatliekamās palīdzības pasākumi (piem., antihistamīnu, kortikosteroīdu, simpatomimētiķu ievadīšana un, ja nepieciešams, jāveic mākslīgā elpināšana).

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes deficītu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Turpmāk sniegtie ieteikumi par iespējamo doksiciklīna un citu zāļu mijiedarbību pamatojas uz pieredzi, kas vairāk attiecināma uz vispārīgi praksē lietojamu lielāku doksiciklīna pretmikrobo iedarbības formu devu nekā ORACEA lietošanu. Tomēr šobrīd nav pieejams pietiekami daudz datu, lai atkārtoti apstiprinātu, ka mijiedarbība, kas aprakstīta, izmantojot lielākas doksiciklīna devas, neradīsies, lietojot ORACEA.

Mijiedarbība, kas iespaido doksiciklīnu:

Doksiciklīna absorbciju no kuņģa-zarnu trakta var inhibēt divvērtīgie vai trīsvērtīgie joni, piemēram, alumīnijs, cinks, kalcijs (tie ir, piemēram, pienā, piena produktos vai kalciju saturošās augļu sulās), magnijs (to satur, piemēram, antacīdi) vai dzelzs preparāti, aktīvā ogle,olestiramīns, bismuta helāts un sukralfāts. Tādēļ šādas zāles vai pārtikas produktus drīkst lietot 2 līdz 3 stundas pēc doksiciklīna ieņemšanas.

Zāles, kas paaugstina kuņģa pH līmeni, var samazināt doksiciklīna absorbciju, un tās jālieto vismaz 1 līdz 2 stundas pēc doksiciklīna ieņemšanas.

Kvinaprils var samazināt doksiciklīna absorbciju, jo kvinaprila tabletēs ir augsts magnija saturs.

Rifampicīns, barbiturāti, karbamazepīns, difenilhidantoīns, primidons, fenitoīns un hroniska alkohola lietošana var paātrināt doksiciklīna sadalīšanos aknās enzīmu indukcijas dēļ, līdz ar to saīsinot tā pussabrukšanas periodu. Rezultātā doksiciklīna koncentrācija var būt zemāka par terapeitiski iedarbīgo.

Ziņots, ka vienlaicīga ciklosporīna lietošana saīšina doksiciklīna pussabrukšanas periodu.

Mijiedarbība, kas iespaido citas zāles

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana:

Ja doksiciklīnu lieto neilgi pirms, izotretinoīna kursa laikā vai pēc tā, pastāv iespēja, ka zāļu savstarpējās potences dēļ var rasties atgriezeniska intrakraniālā spiediena palielināšanās (galvas smadzeņu pseidoaudzējs). Tādēļ jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas.

Bakteriostatiski līdzekļi, tostarp doksiciklīns, var kavēt penicilīna un beta-laktāmu antibiotiku bakteriocīdo iedarbību. Tādēļ ieteicams nelietot doksiciklīna un beta-laktāmu antibiotiku kombināciju.

Cita mijiedarbība:

Ir ziņots, ka kombinēta tetraciklīnu un metoksiflurāna lietošana izraisa letālu nieru toksicitāti.

Konstatēts, ka doksiciklīns pastiprina sulfonilurīnvielu saturošu, perorāli lietojamu pret diabēta līdzekļu hipoglikēmisko iedarbību. Lietojot kombinācijā ar šādām zālēm, jāveic glikozes līmeņa novērošana asinīs un, ja nepieciešams, jāsamazina sulfonilurīnvielu saturošo preparātu devas.

Ir novērots, ka doksiciklīns nomāc protrombīna aktivitāti plazmā, tādējādi pastiprinot dikumarola tipa antikoagulantu iedarbību. Lietojot kombinācijā ar šādām zālēm, jāveic koagulācijas rādītāju, tostarp starptautiskās normalizētās protrombīna attiecības (INR) novērošana un, ja nepieciešams, jāsamazina antikoagulantu preparātu devas. Jāpatur prātā, ka iespējams paaugstināts asiņošanas risks.

Lietojot tetraciklīnus vienlaicīgi ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, dažos gadījumos sākusies ārpuskārtas asiņošana vai iestājusies grūtniecība.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Pētījumi ar dzīvniekiem teratogēnu iedarbību neuzrāda. Līdz šim iegūtie dati par ierobežotu skaitu tetraciklīnu iedarbībai pakļautu grūtnieču specifiskus defektus neuzrāda.

Tetraciklīnu lietošana otrajā un trešajā trimestrī izraisa pastāvīgu pēcnācēja piena zobu atkrāsošanos. Tādēļ doksiciklīna lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3).

Tetraciklīni nelielā daudzumā izdalās ar krūti barojošu sieviešu pienā. Mātes, kas baro bērnu ar krūti, var lietot doksiciklīnu tikai īslaicīgi. Ilgstošas doksiciklīna lietošanas rezultātā zīdains var absorbēt ievērojamu zāļu daudzumu un tādēļ nav ieteicama tā lietošana, jo pastāv teorētisks zīdaiņa zobu atkrāsošanās un palēninātas kaulu augšanas risks.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Doksiciklīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nozīmīgākajos *rosacea* ārstēšanā placebo kontrolē veiktajos pētījumos ar ORACEA 16 nedēļas 269 pacienti saņēma 40 mg ORACEA vienreiz dienā un 268 pacienti – placebo. Kopumā kuņģa-zarnu traktu ietekmējošo nelabvēlīgo blakusparādību skaits procentuāli bija augstāks pacientiem, kas lietoja ORACEA (13,4%), nekā tiem, kas saņēma placebo (8,6%). Nelabvēlīgās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, ārstējot pacientus ar ORACEA, t.i., tādas, kuru rašanās biežums ir vismaz $\geq 3\%$ un kuras radās vismaz 1% gadījumu biežāk nekā ar placebo ārstētajiem pacientiem, bija nazofaringīts, caureja un hipertensija.

Turpmāk ievietotajā tabulā uzskaitītas galvenajos klīniskajos pētījumos ar ORACEA ārstētajiem pacientiem novērotās nelabvēlīgās blakusparādības, t.i., tādas, kuru rašanās biežums ORACEA grupā bija lielāks nekā placebo grupā (atšķirība $\geq 1\%$).

Turpmāk ievietotajā tabulā uzskaitītas nelabvēlīgās blakusparādības, ko izraisa tetraciklīnu klases antibiotikas. Biežuma klasificēšanā izmantoti turpmāk minētie kritēriji:

Bieži:	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$
Retāk:	$\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$
Reti:	$\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$

Ļoti reti: < 1/10 000

Nelabvēlīgās blakusparādības^a ar ORACEA ārstētajiem *rosacea* pacientiem galvenajos, placebo kontrolē veiktajos pētījumos:

MeDRA orgānu sistēmu klasifikācijas datubāze	Bieži: Biežums $\geq 1/100$, < 1/10
Infekcijas un parazītozes	Nazofaringīts Sinusīts Sēnīšu infekcijas
Psihiskie traucējumi	Baiļu sajūta
Nervu sistēmas traucējumi	Sinusīta izraisītas galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Sāpes vēdera augšējā daļā Mutes sausums
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Sāpes
Izmeklējumi	Paaugstināts ASAT līmenis Paaugstināts asinsspiediens Paaugstināts ZBH līmenis asinīs Paaugstināts glikozes līmenis asinīs

^a Definēta kā nelabvēlīga blakusparādība, kuras rašanās biežums bija lielāks ar ORACEA ārstēto pacientu grupā nekā placebo grupā (vismaz par 1%).

Pacientiem, kuri lietoja tetraciklīnus, tikušas novērotas turpmāk minētās blakusparādības:

Infekcijas un parazītozes:

Ļoti reti: Anoģenitāla kandidiāze

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Reti: Trombocitopēnija, neitropēnija, eozinofilija

Ļoti reti: Hemolītiska anēmija

Imūnās sistēmas traucējumi:

Reti: Paaugstināta jutīguma reakcijas, ieskaitot anafilaksi

Ir bijuši ziņojumi arī par: Anafilaktoīdo purpuru

Endokrīnās sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: Pēc ilgstošas tetraciklīnu lietošanas ziņots par mikroskopā novērojamiem brūni-melni iekrāsotiem vairogdziedzera audiem. Vairogdziedzeris funkcionē normāli.

Nervu sistēmas traucējumi:

Reti: Labdabīga intrakraniāla hipertensija

Ļoti reti: Deformēts avotiņš zīdaiņiem

Ārstēšana jāpārtrauc, ja ir pierādījumi, ka attīstās paaugstināts intrakraniāls spiediens. Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas šie simptomi ātri izzuda.

Sirds funkcijas traucējumi:

Reti: Perikardīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Reti: Slikta dūša, vemšana, caureja, anoreksija
Ļoti reti: Glosīts, disfāģija, enterokolīts Visbiežāk ziņots par ezofagītu un čūlu veidošanos barības vadā pacientiem, kuri saņēmuši hlikātu kapsulas veidā. Vairums pacientu lietoja zāles tieši pirms gulētiešanas.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi:

Reti: Hepatotoksicitāte

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Reti: Makulopapulāri un eritematozi izsitumi, ādas fotosensitivitāte, nātrene

Ļoti reti: Eksfoliatīvs dermatīts, angioneirotiska tūska

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi:

Ļoti reti: Sistēmiskās vilkēdes (lupus erythematosus) saasinājums

Nieru un urīnceļu traucējumi:

Reti: Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs

Ņemot vērā samazināto devu un relatīvi zemo koncentrāciju plazmā, pastāv mazāka varbūtība, ka tetraciklīnu klases zālēm raksturīgās nelabvēlīgās blakusparādības varētu rasties, lietojot ORACEA. Tomēr klīnicistam vienmēr jāapzinās, ka šo blakusparādību rašanās ir iespējama, un jāveic atbilstoša pacientu novērošana.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi:

Līdz šim nav aprakstīta ievērojamas akūtas toksicitātes rašanās, perorāli vienas devas veidā ieņemot vairākas doksiciklīna terapeitiskās devas. Pārdozēšanas gadījumā tomēr pastāv parenhimatoza hepatīta un nieru bojājuma, kā arī pankreatīta rašanās risks.

Ārstēšana:

Parastā ORACEA deva veido mazāk nekā pusi no parastajām doksiciklīna devām, ko izmanto pretmikrobu terapijā. Tādēļ klīnicistiem jāievēro, ka visticamāk daudzos pārdozēšanas gadījumos radīsies tāda doksiciklīna koncentrācija asinīs, kas atbilst doksiciklīna terapeitiskajām pretmikrobu iedarbības devām, par kurām pieejams liels datu apjoms, kas raksturo šo zāļu lietošanas drošību. Šādos gadījumos ieteicama novērošana. Ievērojamas pārdozēšanas gadījumos nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar doksiciklīnu un atkarībā no nepieciešamības jāveic simptomātiski pasākumi.

Neabsorbētā doksiciklīna absorbcija jāsamazina, ievadot magniju vai kalcija sāļus saturošus antacīdus, lai veidotos neabsorbējams helātu savienojums ar doksiciklīnu. Jāapsver kuņģa skalošana.

Dialīze neizmaina doksiciklīna pussabrukšanas periodu serumā, un tādējādi nevar nākt par labu pārdozēšanas gadījumos.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tetraciklīni. ATĶ kods: J01AA02.

Darbības veids: Daļēji *rosacea* iekaisuma izraisīto bojājumu patofizioloģija ir neitrofilu mediēta procesa izpausme. Ir novērots, ka doksiciklīns inhibē neitrofilu aktivitāti un vairākas iekaisumu

attīstīšanos veicinošas reakcijas, tostarp tās, kas saistītas ar fosfolipāzi A₂, endogēno slāpekļa oksīdu un interleikīnu-6. Šo atklājumu klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Doksiciklīna koncentrācija plazmā pēc ORACEA ievadīšanas ir ievērojami zemāka par to, kas nepieciešama, lai inhibētu ar bakteriālām saslimšanām parasti saistītos mikroorganismus.

In vivo bakterioloģiskie pētījumi, kuros tika izmantota līdzīga apjoma pakļaušana aktīvās vielas iedarbībai 6 līdz 18 mēnešus ilgi, nevarēja uzrādīt jebkādu iedarbību uz dominējošo bakteriālo floru, kas tika ņemta paraugiem no mutes dobuma, ādas, zarnu trakta un maksts. Tomēr nevar izslēgt, ka ilgstoša ORACEA lietošana varētu izraisīt rezistantu zarnu baktēriju rašanos, piemēram, *Enterobacteriaceae* sugas vai enterokoku, kā arī rezistences gēnu izplatīšanos.

ORACEA lietošana tika izvērtēta divos nozīmīgos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos 16 nedēļu ilgos pētījumos 537 *rosacea* pacientiem (10 līdz 40 papulas un pustulas, un divi vai mazāk iekaisuma perēkļi). Abos pētījumos visu iekaisušo bojājumu skaita caurmēra samazināšanās bija ievērojami lielāka ORACEA grupā nekā placebo grupā:

Vidējais kopējo iekaisušo bojājumu skaita izmaiņu rādītājs no bāzlīnijas līdz 16. nedēļai:

	1. pētījums		2. pētījums	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Vidējās (SD) izmaiņas no bāzlīnijas	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Vidējā atšķirība starp grupām (ticamības robežrādītājs 95%)	-5,9 (-8,9-2,9)		-5,2 (-7,7-2,7)	
p vērtība ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p vērtība norāda terapiju atšķirību ietekmi uz izmaiņām no bāzlīnijas (ANOVA)

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija:

Doksiciklīns tiek gandrīz pilnīgi absorbēts pēc perorālas lietošanas. Lietojot ORACEA perorāli, vidējā koncentrācija plazmā pēc vienreizējas devas ieņemšanas bija 510 ng/ml un 600 ng/ml - stabilas koncentrācijas stāvoklī (7. dienā). Parasti maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 līdz 3 stundas pēc lietošanas. Ieņemot kopā ar ēdienu, kurā bija augsts tauku un olbaltumvielu saturs un kas ietvēra piena produktus, ORACEA sastāvā esošā doksiciklīna bioloģiskā pieejamība (koncentrācijas-laika zemlīknes laukums – AUC) samazinājās par apmēram 20%, bet maksimālā koncentrācija plazmā samazinājās par 43%.

Izplatīšanās, metabolisms un izvadīšana:

Doksiciklīns vairāk nekā 90% apmērā piesaistās plazmas olbaltumvielām un domājamais izplatīšanās tilpums ir 50 l. Galvenie doksiciklīna izplatīšanās ceļi nav noteikti, taču enzīmus stimulējoši līdzekļi samazina doksiciklīna pussabrukšanas periodu.

Doksiciklīns tiek izvadīts ar urīnu un fecēm neizmainītas aktīvas vielas veidā. No 40% līdz 60% ievadītās devas 92 stundu laikā tiks izvadīts ar urīnu, bet apmēram 30% - ar fecēm. Pēc ORACEA lietošanas maksimālais doksiciklīna eliminācijas pusperiods bija apmēram 21 stunda pēc vienreizējas devas ieņemšanas un apmēram 23 stundas – stabilas koncentrācijas stāvoklī.

Farmakokinētika speciālās populācijās:

Doksiciklīna pussabrukšanas periods nav ievērojami izmainīts, lietojot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Doksiciklīns gandrīz nemaz netiek izvadīts hemodialīzes veidā.

Nav pieejama informācija par doksiciklīna farmakokinētiku, lietojot to pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Atkārtotu devu pētījumos ar dzīvniekiem novērotās nelabvēlīgās blakusparādības ietver vairogdziedzeru hiperpigmentāciju un nieru kanāliņu deģenerāciju. Šādas blakusparādības tika novērotas, pakļaujot iedarbībai, kas 1,5 līdz 2 reizes pārsniedz iedarbības līmeni, kam tiek pakļauti cilvēki, kas ORACEA lieto ieteicamajās devās. Nav zināms, kāda ir šo atklājumu klīniskā nozīme..

Doksiciklīns neuzrādīja mutagēnu aktivitāti, kā arī nav iegūti pārlicinoši klastogēnas aktivitātes pierādījumi. Žurku mātišu kancerogenitātes pētījumā tika konstatēta labdabīgu krūšu dziedzeru (fibroadenomu), dzemdes (polipu) un vairogdziedzeru (C-šūnu adenomu) audzēju skaita palielināšanās.

Žurkām doksiciklīna devas 50mg/kg/dienā izraisīja tiešu spermas izdales paātrinājumu, bet neietekmēja žurku mātišu auglību, kā arī spermas morfoloģiju. Visa veida sistēmiskā iedarbība, kas radās žurkām, tika novērota pie devām, kas visticamāk apmēram 4 reizes pārsniedza tās, kādām tiek pakļauti cilvēki, kas lieto ieteicamās ORACEA devas. Žurkām devas, kas pārsniedz 50 mg/kg/dienā, neatgriezeniski ietekmēja auglību un reproduktivitāti. Peri-/postnatālā perioda pētījumā žurkām vērā ņemama iedarbība netika atklāta, lietojot terapeitiski atbilstošas devas. Ir zināms, ka doksiciklīns šķērso placentu, un literatūrā pieejamie dati norāda, ka tetraciklīniem ir toksiska iedarbība uz augļa attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Melnais dzelzs oksīds

Sarkanais dzelzs oksīds

Dzeltenais dzelzs oksīds

Titāna dioksīds

Markējuma iespīšanai izmantotā krāsa

Šellaks

Propilēnglikols

Melnais dzelzs oksīds

Disperss alumīnija indigokarmīns

Dispersa alumīnija alūra sarkanā AC krāsviela

Dispersa alumīnija briljantzilā FCF krāsviela

Dispersa alumīnija D & C dzeltenā Nr. 10 krāsviela

Opacode melnais S-1-8115

Opacode melnais S-1-8114

Kapsulas sastāvs

Hipromeloze

Metakrilskābe – etilakrilāta kopolimērs (1:1)

Trietilcitrāts

Talks

Opadry beige YS-1-17274-A (hipromeloze 3cP/6cP, titāna dioksīds, makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds, sarkainais dzelzs oksīds, polisorbāts 80)
Cukura puslodes (kukurūzas ciete, saharoze).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Lai aizsargātu no gaismas iedarbības, uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVC/Aclar blisteris

Iepakojuma lielums: 56 kapsulas 4 plāksnītēs, katrā plāksnītē pa 14 kapsulām

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I – aizpilda atbilstošajā valstī]

{Nosaukums un adrese}

<{tālr.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Aizpilda atbilstošajā valstī]

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda atbilstošajā valstī]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda atbilstošajā valstī]

B. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
doxycyclinum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 40 mg doksiciklīna (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arīsaharozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Perorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Norīt veselu, nesadalīt un nekošļāt. Ieņemt ar ūdeni.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER. LĪDZ

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Lai aizsargātu no gaismas iedarbības, uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

[Skatīt pielikumu I – aizpilda atbilstošajā valstī]

{Nosaukums un adrese}

<{tālr.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda atbilstošajā valstī]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērijas Nr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda atbilstošajā valstī]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda atbilstošajā valstī]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda atbilstošajā valstī]

MINIMĀLĀ, UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES IZVIETOJAMĀ INFORMĀCIJA ALUMĪNIJA/PVC/ACLAR BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
doxycyclinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

[Skatīt pielikumu I – aizpilda atbilstošajā valstī]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DER. LĪDZ

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērijas Nr.:

5. CITA

Lai aizsargātu no gaismas iedarbības, uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

C. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Doksiciklīns(doxycyclinum)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ORACEA un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms ORACEA lietošanas
3. Kā lietot ORACEA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ORACEA
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR ORACEA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

ORACEA ir zāles, kas paredzētas lietošanai pieaugušajiem, lai sejā mazinātu pūtīšu un sarkano uzpampumu rašanos, ko izraisa stāvoklis, kuru sauc *rosacea*.

2. PIRMS ORACEA LIETOŠANAS

Nelietojiet ORACEA šādos gadījumos:

- ja esat alerģisks (Jums ir paaugstināta jutība) pret jebkādam tetraciklīnu grupas zālēm, tostarp doksiciklīnu un minociklīnu, vai jebkuru citu ORACEA sastāvdaļu (skatīt 6. nodaļu);
- ja esat grūtniece, ORACEA nedrīkst lietot no 4. grūtniecības mēneša, jo tas var kaitēt nedzimušajam bērnam. Ja Jums ir aizdomas vai uzzināt, ka iestājusies grūtniecība ORACEA lietošanas laikā, sazinieties ar savu ārstu nekavējoties.
- ja Jums ir stāvoklis, kuru raksturo kuņģa skābes trūkums (ahlorhidrija), vai Jums veikta ķirurģiska zarnu augšējās daļas (kuru sauc par divpadsmitpirkstu zarnu) operācija.

ORACEA nedrīkst dot zīdaiņiem un bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, jo tas var izraisīt pastāvīgu zobu atkrāsošanos un zobu veidošanās problēmas.

Īpaša piesardzība, lietojot ORACEA, nepieciešama šādos gadījumos:

Pastāstiet savam ārstam,

- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums iepriekš ir bijusi nosliece uz pastiprinātu kandidiāzes attīstīšanos vai Jums šobrīd ir mutes vai maksts rauga vai sēnīšu infekcija;
- ja Jūs ciešat no muskuļu slimības, kuru sauc *myasthenia gravis*;
- ja Jūs slimojat ar kolītu;
- ja Jūs ciešat no barības vada iekaisuma vai čūlām;
- ja Jums ir tāda veida *rosacea*, kas iespaido acis;
- ja Jūs pakļaujat ādu stipras saules gaismas vai mākslīgās saules gaismas iedarbībai, jo daži cilvēki, kas lieto doksiciklīnu, var rasties saules apdegumi.

Jums jāapsver saules starus filtrējošu vai bloķējošu līdzekļu izmantošana, lai samazinātu saules apdegumu risku, kā arī Jums vajadzētu pārtraukt ORACEA lietošanu, ja saulē rodas ādas apdegumi.

Citu zāļu lietošana

Lūdzu, informējiet savu ārstu vai farmaceitu, ja lietojat vai nesen esat lietojis jebkādas citas zāles, pat tās, ko var iegādāties bez receptēm.

ORACEA un dažas citas zāles, lietojot tās vienlaicīgi, var iedarboties ne tā, kā paredzēts. Izstāstiet savam ārstam par zālēm, ko lietojat vai plānojat lietot laikā, kamēr tiksiet ārstēts ar ORACEA.

- ORACEA nedrīkst lietot tajā pašā laikā, kad lietojat zāles, kuras sauc izotretinoīns, jo pastāv spiediena palielināšanās risks smadzenēs. Izotretinoīnu izraksta pacientiem smagos pinņu parādīšanās gadījumos.
- Nelietojiet antacīdus, multivitamīnus vai citus produktus, kas satur kalciju (piemēram, pienu un piena produktus, kā arī kalciju saturošas augļu sulas), alumīniju, magniju (tostarp kvinaprila tabletes, ko lieto pret augstu asinsspiedienu), dzelzi, bismutu, vai holestiramīnu, aktivēto ogli un sukralfātu ātrāk par 2 līdz 3 stundām pēc ORACEA lietošanas. Šīs zāles var samazināt ORACEA efektivitāti, lietojot vienlaicīgi.
- Citi līdzekļi, kas paredzēti čūlu ārstēšanai vai dedzināšanas mazināšanai gremošanas traktā, arī var samazināt ORACEA efektivitāti, un tos nedrīkst lietot ātrāk par 2 līdz 3 stundām pēc ORACEA ieņemšanas.
- Ja lietojat asinis šķidrinošus līdzekļus, ārstam var būt nepieciešams mainīt asinis šķidrinošā līdzekļa devas.
- Ja lietojat noteiktus diabēta ārstēšanas līdzekļus, ārstam var būt nepieciešams pārbaudīt, vai diabēta ārstēšanas līdzekļu devas nav jāmaina.
- Ir iespējams, ka ORACEA mazina perorāli lietojamo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, un rezultātā var iestāties grūtniecība.
- ORACEA var samazināt noteiktu antibiotiku, tostarp penicilīnu, iedarbības efektivitāti.
- Barbiturātu (miega zāļu vai īslaicīgas iedarbības sāpju remdēšanas līdzekļu), rifampicīna (tuberkulozes ārstēšanas līdzekļa), karbamazepīna (epilepsijas ārstēšanas līdzekļa), difenilhidantoīna un fenitoīna (smadzeņu konvulsiju ārstēšanas līdzekļa), primidona (pretkonvulsiju līdzekļa) vai ciklosporīna (lieto orgānu transplantācijas gadījumos) lietošana var samazināt laiku, kad ORACEA saglabā aktivitāti Jūsu organismā.
- ORACEA lietošana kopā ar vispārējās anestēzijas līdzekli metoksifluorānu var izraisīt nopietnu kaitējumu nierēm.

ORACEA lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Vienmēr ieņemiet ORACEA ar pietiekamu ūdens daudzumu, lai noskalotu leju kapsulu, jo tas mazina arī karinājuma un čūlu veidošanās risku rīklē un barības vadā.

Nelietojiet pienu vai piena produktus tajā pašā laikā, kad ieņemat ORACEA, jo šie produkti satur kalciju, kas var mazināt ORACEA iedarbības efektivitāti. Ļaujiet, lai paiet 2 līdz 3 stundas pēc ORACEA dienas devas ieņemšanas pirms ēdat vai dzerat piena produktus.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

ORACEA nedrīkst lietot grūtniecības laikā, *jo tā lietošana vēl nedzimušajam bērnam var izraisīt pastāvīgu zobu atkrāsošanos turpmāk.*

Mātes, kuras baro bērnu ar krūti, nedrīkst ORACEA lietot ilgstoši, jo tas zīdainim var izraisīt zobu atkrāsošanos turpmāk un palēnināt kaulu augšanu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Doksiciklīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no ORACEA sastāvdaļām

ORACEA satur cukuru (saharozī). Ja ārsts teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, sazinieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT ORACEA

Vienmēr lietojiet ORACEA tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Jums vajadzētu ieņemt vienu ORACEA kapsulu katru dienu no rīta. Norijiet kapsulu veselu, nekošļājiet to.

Jums vajadzētu ieņemt ORACEA ar pilnu glāzi ūdens, sēžot vai stāvot, lai nepieļautu jebkādu rīkles kairināšanu.

Ja esat lietojis ORACEA vairāk nekā noteikts

Ja esat pārdozējis ORACEA, pastāv aknu, nieru un aizkuņģa dziedzera bojājuma risks.

Ja esat ieņēmis vairāk ORACEA kapsulu nekā bija nepieciešams, nekavējoties lūdziet ārsta palīdzību.

Ja esat aizmīrsis lietot ORACEA

Nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu aizmīrsto kapsulu.

Ja Jūs pārtraucat lietot ORACEA

Jums jālieto ORACEA, kamēr ārsts nav paziņojis par lietošanas pārtraukšanu.

Ja par šī medicīniskā produkta lietošanu Jums radušies vēl citi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, ORACEA var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži novērojamās blakusparādības

Ārstēšanas laikā ar ORACEA turpmāk minētās blakusparādības var rasties bieži (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 100):

- Deguna un rīkles iekaisums
- Deguna blakusdobumu iekaisums
- Sēnīšu infekcijas
- Baiļu sajūta
- Sinusīta izraisītas galvassāpes
- Augsts vai paaugstināts asinsspiediens
- Caureja
- Sāpes vēdera augšējā daļā
- Mutes sausums
- Muguras sāpes
- Sāpes
- Dažu asins analīžu rādītāju izmaiņas (glikozes līmenis asinīs vai aknu funkciju testi)

Reti novērojamās blakusparādības

Ārstēšanas laikā ar tās klases zālēm, kurām pieskaitāma ORACEA (tetraciklīniem), retos gadījumos iespējama turpmāk minēto blakusparādību rašanās (novēro 1 līdz 10 lietotājiem no 10 000):

- Alerģiskas (paaugstināta jutīguma) reakcijas visā ķermenī*
- Dažu noteiktu asins šūnu skaita izmaiņas
- Paaugstināts spiediens smadzenēs
- Sirdi ietverošās membrānas iekaisums
- Slikta dūša, vemšana, anoreksija
- Aknu bojājumi
- Ādas izsitumi vai nātrene
- Nenormāla ādas reakcija uz saules gaismas iedarbību
- Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs

Ļoti reti novērojamās blakusparādības

Ārstēšanas laikā ar tās klases zālēm, kurām pieskaitāma ORACEA (tetraciklīniem), ļoti retos gadījumos iespējama turpmāk minēto blakusparādību rašanās (novēro retāk nekā 1 no 10 000 lietotāju):

- Alerģiskas reakcijas, kas izraisa acu, lūpu vai mēles pietūkumu*
- Rauga sēnīšu infekcijas anālās atveres vai dzimumorgānu apvidū
- Sarkano asins šūnu bojājums (hemolītiska anēmija)
- Mēles iekaisums
- Norīšanas grūtības
- Zarnu iekaisums
- Barības vada iekaisums vai čūlas
- Ādas iekaisums, kas rada atslāņošanos
- Imūnās sistēmas sasilšanas, kuru sauc sistēmas sarkanā vilkēde (SLE), pasliktināšanās

* Informējiet nekavējoties savu ārstu vai dodieties uz neatliekamās palīdzības sniegšanas punktu, ja Jums rodas tādas blakusparādības kā sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums, elpošanas grūtības, nātrene vai ādas un acu nieze, paātrināta sirdsdarbība (sirdsklauves) un sajūta, ka zaudējat samaņu. Šīs izpausmes var būt smagas alerģiskas (paaugstināta jutīguma) reakcijas simptomi.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT ORACEA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot ORACEA pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un blistera pēc sērijas numura. Derīguma termiņš attiecas uz atbilstošā mēneša pēdējo dienu.

Lai aizsargātu no gaismas iedarbības, uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko ORACEA satur

Aktīvā viela ir doksiciklīns. Katra kapsula satur 40 mg doksiciklīna (monohidrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

hipromeloze, metakrilskābes etilakrilāta kopolimērs (1:1), trietilcitrāts, talks, *opadry beige* YS-1-17274-A (hipromeloze 3cP/6cP, titāna dioksīds, makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds, polisorbāts 80), cukura puslodes (kukurūzas ciete, saharoze).

Kapsulas: želatīns, melnais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds, dzeltenais dzelzs oksīds, titāna dioksīds.

Marķējuma iespēšanai izmantotā krāsa: šellaks, propilēnglikols, melnais dzelzs oksīds, disperss alumīnija indigokarmīns, dispersa alumīnija alūra sarkanā AC krāsviela, dispersa alumīnija briljantzilā FCF krāsviela, dispersa alumīnija D & C dzeltenā Nr. 10 krāsviela, *Opacode* melnais S-1-8115, *Opacode* melnais S-1-8114.

ORACEA ārējais izskats un iepakojums

ORACEA ir ilgstošās darbības cietās kapsulas.

Kapsulas ir bēšā krāsā, un tajās ir iespiests marķējums „CGPI 40”.

Katrā pakā ir 56 kapsulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt pielikumu I – aizpilda atbilstošajā valstī]

{Nosaukums un adrese}

<{tālr.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs ir:

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

Šis medicīniskais produkts ir autorizēts EEZ dalībvalstīs ar turpmāk minētajiem nosaukumiem:

SE - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

UK - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

DE - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

IE - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

AT - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

FI - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

LU - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

NL - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

IT - ORACEA 40 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

IV PIELIKUMS

NOSACĪJUMI ATTIECĪBĀ UZ REGISTRĀCIJAS APLIECĪBU (-ĀM)

Valstu kompetentajām iestādēm, kuras koordinē atsaucē dalībvalsts, jānodrošina, lai reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) izpildītu šādus nosacījumus:

Iesniedzējam pēc zāļu palaišanas tirgū ir jāveic to mikrobioloģiskais pētījums, lai turpinātu noskaidrot iespējamo risku attiecībā uz zarnu un augšējo elpošanas ceļu mikrofloras rezistences rašanos saistībā ar *Oracea* ilgstošu lietošanu, un iesniegt pētījuma protokolu apstiprināšanai 3 mēnešu laikā. Pētījuma apjomam, plānam un secinājumiem jāatbilst līdzīgiem literatūrā publicētiem pētījumiem. Iesniedzējam ir arī jāpabeidz šis pētījums un jāiesniedz ziņojums pieņemamā laikposmā (piemēram, 2 gadus) kopš reģistrēšanas.