

## **ANNESS I**

**LISTA TA' L-ISMIJIET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANT(I) FL-ISTATI MEMBRI**

| <b><u>Stat Membru</u></b> | <b><u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-</u></b> | <b><u>L-Applikant</u></b>                                                           | <b><u>Isem Ivvinat</u></b> | <b><u>Qawwa</u></b> | <b><u>Għamla Farmaċewtika</u></b>                  | <b><u>Mnjen jingħata</u></b> |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|
| L-Awstrija                |                                                                   | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Il-Ġermanja | ORACEA                     | 40 mg               | Kapsula li terġi l-mediċina b'mod modifikat, iebša | Orali                        |
| Il-Finlandja              |                                                                   | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Il-Ġermanja | ORACEA                     | 40 mg               | Kapsula li terġi l-mediċina bil-mod, iebša         | Orali                        |
| Il-Ġermanja               |                                                                   | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Il-Ġermanja | ORACEA                     | 40 mg               | Kapsula li terġi l-mediċina bil-mod, iebša         | Orali                        |
| L-Irlanda                 |                                                                   | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Germany     | ORACEA <sup>1</sup>        | 40 mg               | Kapsula li terġi l-mediċina b'mod modifikat, iebša | Orali                        |
| L-Italja                  |                                                                   | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Il-Ġermanja | ORACEA                     | 40 mg               | Kapsula li terġi l-mediċina bil-mod, iebša         | Orali                        |
| Il-Lussemburgu            |                                                                   | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Il-Ġermanja | ORACEA                     | 40 mg               | Kapsula li terġi l-mediċina bil-mod, iebša         | Orali                        |
| L-Olanda                  |                                                                   | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Il-Ġermanja | ORACEA <sup>2</sup>        | 40 mg               | Kapsula li terġi l-mediċina bil-mod, iebša         | Orali                        |
| L-Isvezja                 |                                                                   | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Il-Ġermanja | ORACEA                     | 40 mg               | Kapsula li terġi l-mediċina b'mod modifikat, iebša | Orali                        |

<sup>1</sup> L-approvazzjoni ta' l-isem għadha pendenti

<sup>2</sup> L-approvazzjoni ta' l-isem għadha pendenti

|               |  |                                                                                     |        |       |                                               |       |
|---------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-----------------------------------------------|-------|
| Ir-Renju Unit |  | FGK Representative Service GmbH<br>Heimeranstrasse 35<br>80339 München, Il-Ġermanja | ORACEA | 40 mg | Kapsula li terġi l-mediċina bil-mod,<br>iebsa | Orali |
|---------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-----------------------------------------------|-------|

## **ANNESS II**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHAL EMENDA TAS-SOMMARJI  
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF  
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

## KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

### SOMMARJU TOTALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' ORACEA

Rosacea hija disturb kroniku tal-ġilda magħruf sewwa, hafna drabi kkaratterizzat minn remissjonijiet u taħrixijiet, li jaffettwa primarjament il-wiċċ billi jikkaguna problemi psikoloġiċi sinifikattivi flimkien ma' skonfort fiżiku. Il-kura ta' rosacea hija primarjament immirata għat-tnaqqis ta' leżjonijiet papulopustulari waqt li l-komponenti eritima u telangiektasja huma diffiċli biex jittaffew. L-uniċi kuri awtorizzati b'mod mifrux fl-UE fil-preżent huma terapiji topiċi li fihom metronidazole jew azelaic acid, li jehtiegu għoti darbtejn kuljum u jistgħu jikkagunaw episodji avversi lokali bħalma huma irritazzjoni tal-ġilda jew aggravar ta' rosacea. Doxycycline, ġeneralment f'doża ta' 100-200 mg kuljum, ilu jintuża fil-prattika klinika għall-kura ta' diversi mard infettiv għal iktar minn 25 sena, bi profil ta' sigurtà ddokumentat sewwa. Skond diversi linji ta' gwida internazzjonali, doxycycline huwa wkoll irrakkomandat b'mod komuni għall-kura ta' rosacea iżda huwa biss approvat fi ftit pajjiżi ta' l-UE; konsegwentement l-użu mingħajr tikketta ta' doxycycline li jingħata b'mod komuni b'riċetta ta' tabib fil-prattika klinika għal kura fit-tul (xhur sa diversi snin) ta' *acne vulgaris*, b'dożaġġi ġeneralment iktar għoljin (100 mg kuljum) milli d-doża proposta għal Oracea (40 mg kuljum). Dan probabbilment iwassal għal riskju iktar għoli ta' reazzjonijiet avversi, bħalma huwa l-iżvilupp ta' reżistenza fil-mikroflora kommensali. Għalhekk, l-applikazzjoni preżenti għal Oracea (pilloli ta' doxycycline 40 mg) mhijiex għal Entità Kimika Ġdida iżda timmira biex tiżviluppa formulazzjoni ddisinnjata għal għoti orali ta' darba kuljum li tista' tipprovdi konċentrazzjonijiet fil-plazma ta' doxycycline fi stat fiss fil-livell anti-infjammatorju iżda mhux fil-livell antimikrobjali.

Il-proċedura giet riferuta lis-CHMP, li qajjem numru ta' argumenti permezz ta' Lista ta' Mistoqsijiet u Lista ta' Kwistjonijiet Pendenti, li ġew indirizzati mill-Applikant.

Is-CHMP ikkunsidra li s-sigurtà ta' doxycycline (100-200 mg kuljum) giet stabbilita fuq bosta għexieren ta' snin ta' użu kliniku, u dan jipprovdni serhan il-moħħ fuq it-tollerabbiltà tad-doża iktar baxxa ta' Oracea. L-istudji kliniċi ma wrew l-ebda AEs serji relatati mal-kura u t-tollerabbiltà tidher li mhijiex effettwata mis-sess, età jew severità tal-marda. B'kuntrast ma' dozi antimikrobjali, iktar għoljin ta' doxycycline li jistgħu jwasslu għall-iżvilupp ta' reżistenza u tikbir żejjed opportunistiku, esperjenza ta' provi kliniċi fit-tul b'doxycycline 40 mg/day tikkonferma t-tollerabbiltà tajba ta' doxycycline f'dan il-livell ta' doża waqt kura fit-tul. Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ma identifikatx xi thassib ġdid ta' sigurtà. B'kollox ma' kollox huwa stmat li, sa mill-awtorizzazzjoni, iktar minn 400,000 riċetta għal Oracea minn tobba mtlew fl-ispizeriji fil-USA sa Novembru 2007 u l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ma identifikat l-ebda thassib ġdid għas-sigurtà.

Rigward l-effikaċja, l-Applikant wera li l-effikaċja klinika ta' Oracea bħala monoterapija fit-tnaqqis ta' l-ghadd ta' leżjonijiet papulo-pustulari, permezz ta' żewġ studji ta' Fażi III ikkontrollati bi placebo, irrandomizzati, *double-blinded* li inkludew aktar fuq minn 530 pazjent. Iz-żewġ studji wrew superjorità sinifikattiva ta' Oracea meta mqabbla ma' placebo. Minhabba li ma sar l-ebda studju formali fir-rigward tad-doża-reazzjoni, tagħrif ta' Fażi III ġie analizzat biex tkun investigata l-eżistenza ta' relazzjoni bejn id-doża-effikaċja. L-applikant ikkonkluda li dozi mg/kg iktar għoljin wasslu għal konċentrazzjonijiet fil-plazma iktar għoljin, iżda ma wasslux għal żieda fl-effikaċja klinika u li doża anti-infjammatorja ta' doxycycline (formulazzjoni 40-mg) tat effikaċja massima anti-infjammatorja fil-kura ta' rosacea. Barra minn hekk, ir-riżultati preliminari ta' studju li qabbel Oracea (40 mg doxycycline) ma' 100 mg doxycycline kuljum, it-tnejn li huma flimkien ma' metronidazole topikali, jappoġġjaw l-ipoteżi ta' nuqqas ta' inferjorità tar-reġimen tad-dożaġġ ta' Oracea. Diment li l-indikazzjoni proposta tirrifletti l-punt ta' tmien primarju fl-istudji ewlenin, kif qiegħed jiġi ssuġġerit fil-preżent, is-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja tista' titqies li tkun intweriet biżżejjed fil-popolazzjonijiet studjati fil-preżent fl-istudji ta' fażi 3 sottomessi.

L-Applikant indirizza t-thassib li l-ebda studju ta' tqabbil ma kien ipprovdut billi argumenta li prova klinika kkontrollata bl-użu ta' medicina ta' tqabbil attiva bħalma hija doxycycline sistemiku ma kinitx meħtieġa, minhabba li l-programm ta' żvilupp kien konformi ma' numru ta' linji gwida ta' l-ICH CPMP/ICH/291/95 u CPMP/ICH/135/95 li ma jehtigux medicina ta' tqabbil attiva u mal-Gwida E10

ghall-ghażla ta' grupp ta' kontroll fi provi kliniċi (CPMP/ICH/364/96), li tappoġġja l-użu ta' grupp ta' kontroll bi placebo bħala l-iktar disinn addattat fejn etikament u prattikament possibbli. L-Applikant ikkunsidra li studji kontra kuri attivi oħrajn ma kinux prattiċi jew garantiti, fil-każ ta' Oracea. Barra minn hekk, hemm nuqqas ta' mediċina ta' tqabbil ikkaratterizzata sewwa minhabba li ftit wisq pajjiżi ta' l-UE għandhom l-indikazzjoni rosacea approvata għal doxycycline (100 mg kuljum), li tippreżenta sfidi addizzjonali li jistudjaw żewġ mediċini mhux approvati (100 mg doxycycline u Oracea) fi prova klinika waħda. Madankollu, saru studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' Oracea flimkien ma' kura attiva bħalma hija metronidazole, li wrew li Oracea, mogħtija miżjuda ma' metronidazole, hija bil-bosta superjuri għal metronidazole waħdu u li ma nstabet l-ebda differenza fl-effikaċja bejn doži baxxi u għoljin ta' doxycycline. Is-CHMP qabel mal-linji gwidi ta' l-ICH, billi ddikjara li mediċina attiva ta' tqabbil ma tkunx meħtieġa jekk ikun ikkunsidrat etikament u prattikament fattibbli li jintuża placebo fil-grupp ta' kontroll. L-indikazzjoni rosacea kif iddefinita bil-kriterji ta' inkluzjoni ta' l-istudju kienet meqjusa bħala waħda li tissodisfa dawn il-kriterji. Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja klinika ta' Oracea intweriet biżżejjed f'żewġ studji ta' fażi 3 ikkontrollati bi placebo u qies li l-kwistjoni giet solvuta.

Rigward ir-riskju ta' induzzjoni ta' rezistenza, l-Applikant ipprova tagħrif minn diversi studji li wera li doża ta' 100 mg doxycycline twassal għal tfaċċar qawwi ta' speċi rezistenti fil-mikro flora orali u intestinali. Sitt studji indirizzaw il-problema ta' tfaċċar f'doxycycline f'doża baxxa (40 mg kuljum), li ffukkaw fuq l-effetti ta' mikroflora intestinali, mikroflora sottoġingivali u bżieq u fuq il-flora tal-ġilda. Studju double-blind, ikkontrollat bi placebo minn Walker et al, 2005 li studja l-effett ta' 20 mg doxycycline bid ma wera l-ebda differenza statistikament sinjifikanti bejn il-grupp attiv u l-grupp placebo f'termini ta' tfaċċar ta' batterji rezistenti għal doxycycline jew mediċini multipli f'kampjuni ta' ppurgar jew vaġinali. Fir-rigward ta' espożizzjoni tas-sit fil-mira tal-batterji għal doxycycline, l-Applikant irrefera għal diversi pubblikazzjonijiet li iddikjaraw li l-konċentrazzjonijiet ta' mediċina antibatterikament attivi li jirriżultaw sejrini ikunu baxxi hafna, li jwasslu għal riskju baxx hafna ta' pressjoni ta' rezistenza. Wara l-ġħoti ta' formulazzjoni ta' tnixxija mmodifikata ta' 40 mg ta' doxycycline, il-konċentrazzjonijiet massimi eliminati ta' doxycycline ikunu bejn 0.03 – 0.16 mg/L għall-mekkaniżmi kollha ta' eliminazzjoni. L-irbit ta' doxycycline ma' proteini fil-plażma, tessuti epidermali u ippurgar għandu jiġi kkunsidrat minhabba li l-frazzjoni hielsa biss (10%) ta' doxycycline hija antibatterikament attiva wara l-ġħoti orali ta' 40 mg doxycycline. L-Applikant ippreżenta wkoll tagħrif minn sitt studji kkontrollati bi placebo fuq aktar minn 400 pazjent, li ma wrew l-ebda evidenza ta' żieda fir-reżistenza tal-flora mikrobijoloġika tal-passaġġ gastrointestinali (ippurgar), vaġina, ġilda, bżieq jew plakka dentali wara kura fit-tul b'doxycycline 40 mg/kuljum għal 6 sa 18-il xahar, u dan jaqbel ma' investigazzjonijiet farmakokinetiċi fuq espożizzjoni tas-sit fil-mira. Abbażi ta' dawn is-sejbiet, huwa xjentifikament raġonevoli li jiġi konkluż li l-effett ta' doxycycline f'doża baxxa fuq il-flora residenzjali normali inkluzi *E coli*, Enterococci, Staphylococci u Streptococci huwa kważi mhux eżistenti u kkonkluda li r-riskju ta' induzzjoni ta' żvilupp ta' rezistenza huwa neglġibbli.

Is-CHMP irrikonoxxa li l-istudji u t-tagħrif farmakokinetiku disponibbli jindikaw li Oracea (40 mg doxycycline kuljum) x'aktarx tinduċi inqas rezistenza fil-mikro bijota normali milli 100 mg doxycycline kuljum, u b'hekk ma jikkunsidrax li din il-kwistjoni hija oġġezzjoni maġġura li għandha tipprekludi approvazzjoni tal-prodott. Madankollu, żieda fl-għarfien ta' l-effetti ekoloġiċi ta' ġħoti fit-tul ta' doża baxxa ta' doxycycline hija mixtieqa bil-bosta, u l-Applikant huwa mitlub li jimpinja ruħu li jissottometti protokoll ta' studju għal studju kliniku ddisinnjat sewwa ta' wara t-tqegħid fis-suq li jistharreġ il-fegġa ta' rezistenza fi gruppi batteriċi rilevanti fil-passaġġ intestinali u respiratorju tan-naha ta' fuq għal validazzjoni u li jwettaq studju bix-xieraq fi żmien 3 xhur mill-approvazzjoni. Id-dejta li tirriżulta minn dan l-istudju għandha tkun ipprovduta lill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali rilevanti għal valutazzjoni. L-Applikant intalab ukoll biex jirrifletti tagħrif fuq din il-kwistjoni f'sezzjoniet 4.4 u 5.1 tal-SPC.

Finalment, is-CHMP għaraf ukoll id-diffikultà fl-analiżi tas-sottogruppi differenti ta' rosacea minhabba li s-sintomi ta' spiss jittrikkbu bejn is-sottotipi differenti u rrikonoxxa li Oracea hija mmirata lejn il-kura ta' papuli u pustuli milli l-kura ta' rosacea in ġenerali jew kura ta' sottotip speċifiku. Is-CHMP kien ukoll sodisfatt bl-ispjega tal-kriterji ta' esklużjoni tan-numru ta' għoqiedi,

minhabba li l-ebda effett fuq l-ghoqiedi ma huwa kklejmjat fl-indikazzjoni proposta. Fir-rigward ta' eritima, is-CHMP ikkunsidra li minkejja n-nuqqas ta' evidenza ta' effett pozittiv fuq eritima, ma hemm l-ebda indikazzjoni ta' xi riskju ta' aggravar ta' eritima waqt terapija b'Oracea. Barra minn hekk, is-CHMP kien ta' l-opinjoni li għalkemm ma ntwerietx l-effikaċja ta' doxycycline 40mg kuljum f'pazjenti b'rosacea okulari, id-dejta tal-letteratura kkumbinata ma' riżultati minn żewġ studji kkontrollati bi placebo sottomessa ma indikat l-ebda tħassib fir-rigward tas-sigurtà f'dan is-sottogrupp. Is-CHMP ippropona l-emenda ta' sezzjoni 4.4 tal-SPC, sabiex jiminimizza r-riskju għaż-żamma ta' kura f'pazjenti b'rosacea okulari. Is-CHMP ikkunsidra wkoll li l-istħarriġ li saret referenza għalih mill-Applikant, li juri li leżjonijiet papulopustulari huma diġà rikonnoxxuti u vvalutati mid-dermatologi li jipprovdi kejl kwalitattiv kif ukoll kwantitattiv, kien relevanti; għaldaqstant l-indikazzjoni proposta fil-preżent kienet ikkunsidrata klinikament applikabbli u Prattika.

Bħala konklużjoni, is-CHMP jikkunsidra li l-effikaċja ta' Oracea li tnaqqas leżjonijiet papulopustulari f'pazjenti adulti b'rosacea tal-wiċċ intweriet biżżejjed. L-esperjenza klinika estensiva ta' kura fit-tul b'doxycycline f'dożaġġi iktar għoljin (100-200 mg kuljum) u l-fatt li l-istudji ta' Fażi 3 kollha jindikaw li Oracea hija ttollerata sewwa u turi profil ta' sigurtà li jaqbel ma' placebo kienet ikkunsidrata ta' serhan il-moħħ. Madankollu, l-istudji sottomessi li jikkonċernaw in-nuqqas ta' riskju għal għażla ta' rezistenza antibijotika fil-mikrobijota normali ma kinux ikkunsidrati konvinċenti, minhabba limitazzjonijiet fil-metodi wżati. Konsegwentement, is-CHMP hteġ impenn mill-Applikant li jagħmel studju ta' wara t-tqeghid fis-suq addattat sabiex jitfa' dawl ahjar fuq ir-riskju għall-feġġa ta' rezistenza fil-mikroflora intestinali u respiratorja tan-naha ta' fuq assoċjati ma' użu fit-tul ta' Oracea. L-iskop, disinn u punt ta' tmiem għandhom ikunu konformi ma' provi simili ppubblikati fil-letteratura u l-protokoll ta' l-istudju għandu jkun ivalidat u sottomess lill-Awtorità Nazzjonali Kompetenti fi żmien tliet xhur mill-approvazzjoni. L-Applikant għandu jkompli dan l-istudju u jippreżenta rapport fi żmien perijodu rageonevoli (per eżempju sentejn) mid-data ta' l-approvazzjoni. L-Applikant kien ukoll mitlub jirrevedi l-SPC għal Oracea, f'seżżjonijiet 4.4 u 5.1 minhabba nuqqas ta' esperjenza f'pazjenti b'rosacea okulari, kif jidher fit-Tagħrif dwar il-Prodott rivedut adottat.

Fil-valutazzjoni ta' benefiċċju/riskju ta' Oracea, tqieset is-sitwazzjoni attwali ta' għażliet ta' kura limitata għal rosacea, kif ukoll il-fatt li Oracea hija mistennija tipprovdi alternattiva għal-linji gwida internazzjonali li jirakkomandaw użu mingħajr tikketta ta' doxycycline (jew derivattivi tetracycline oħrajn) għall-kura ta' rosacea, bit-tnaqqis assoċjat fir-riskju għal episodji avversi. Għalhekk, is-CHMP jikkunsidra li l-benefiċċji li tpoġġi fis-suq medikina sistemika bħalma hija Oracea fl-indikazzjoni preżenti jegħlbu r-riskju għal effetti potenzjali ta' hsara relatati ma' żvilupp ta' rezistenza u għaldaqstant jikkunsidra l-proporzjon benefiċċju-riskju bħala wiehed pozittiv.

## **RAĠUNIJET GHAL EMENDA TAS-SOMMARJI TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

### **Billi**

- Is-CHMP jikkunsidra li l-effikaċja ta' Oracea biex tnaqqas leżjonijiet papulopustulari f'pazjenti adulti b'rosacea tal-wiċċ intweriet biżżejjed,

- Is-CHMP jikkunsidra li Oracea hija ttollerata tajjeb u huwa sodisfatt bil-profil ta' sigurtà meta jitqies flimkien ma' l-impenn li jsir studju ta' wara t-tqeghid fis-suq kif stabbilit fl-Anness IV u r-revizjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott kif stabbilit fl-Anness III,

- Is-CHMP jikkunsidra li l-benefiċċji tat-tqeghid fis-suq ta' medikina sistemika bħalma hija Oracea fl-indikazzjoni preżenti jegħlbu r-riskju għal effetti potenzjali ta' hsara relatati ma' żvilupp ta' rezistenza u għaldaqstant jikkunsidra li l-proporzjon benefiċċju-riskju huwa wiehed pozittiv.

Is-CHMP irrakkomanda l-ghoti ta' Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq, li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, tikketta u fuljett ta' tagħrif għalihom jinsabu fl-Anness III għal Oracea. Il-kondizzjonijiet ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jinsabu fl-Anness IV.

### **ANNESS III**

#### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ORACEA kapsuli iebsa ta' 40 mg li jerġu l-mediċina b'mod modifikat

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 40 mg doxycycline (bħala monohydrate).

Sustanzi mhux attiva: Kull kapsula iebsa fiha 102 – 150 mg ta' sucrose.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa li terġi l-mediċina b'mod modifikat

Kapsula kannella fl-isfar, daqs No. 2, li għandha l-marka "CGPI 40".

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ORACEA huwa indikat biex inaqqas il-feriti ta' nfafet u ponot f'pazjenti adulti b'rosaceja fil-wieċ.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti, inkluż l-anzjani:

**Id-doża ta' kuljum hija 40 mg (kapsula waħda). Il-kapsula għandha tittiehed fil-ghodu ma' ammonti adegwati ta' ilma sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' irritazzjoni u ulċerazzjoni ta' l-esofagu (ara sezzjoni 4.4).**

Il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati wara 6 ġimgħat, u jekk ma jkun osservat l-ebda effett, wiehed għandu jikkunsidra t-twaqqif tal-kura. Fi provi kliniċi l-pazjenti kienu kkurati għal 16-il ġimgħa. Mat-twaqqif, kien hemm tendenza li l-feriti jerġghu jidru fil-vista ta' wara 4 ġimgħat. Għalhekk huwa rrakkomandat li l-pazjenti għandhom jiġu eżaminati 4 ġimgħat wara t-twaqqif tal-kura.

Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

ORACEA għandu jingħata b'kawtela lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew lil dawk li qed jirċievu prodotti mediċinali potenzjalment epatotossiċi (ara sezzjoni 4.4)

Tfal u adoloxxenti

Doxycycline huwa kontra-indikat fit-tfal taħt l-età ta' 12-il sena (ara sezzjoni 4.3).

### 4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal tetracyclines oħra jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Trabi u tfal b'età sa 12-il sena.

It-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti maghrufa li għandhom, jew suspettati li għandhom, aklorħajdra jew li kellhom kirurgija li taqbeż jew teskludi d-duwodenu m'għandhomx jiġu preskritti doxycycline.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

**ORACEA fih doxycycline f'formulazzjoni ddisinjata biex tagħti livelli fil-plażma taħt il-limitu effettiv kontra l-mikrobi. ORACEA m'għandux jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi suxxettibli (jew suspettati li huma suxxettibli) għal doxycycline.**

Forom ta' dożaġġ solidi ta' tetracyclines jistgħu jikkawżaw irritazzjoni u ulċerazzjoni ta' l-esofagu. Biex jiġi evitat irritazzjoni u ulċerazzjoni ta' l-esofagu, għandhom jittiehdu biżżejjed fluwidi (ilma) ma' dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.2). ORACEA għandu jinbela' waqt li f'pożizzjoni bilqiegħda jew wieqfa.

Filwaqt li matul l-istudji kliniċi b'ORACEA ma kien innutat l-ebda tkabbir żżejjed minn mikro-organiżmi opportunistiċi bħall-fungi b'ċellula waħda, terapija b'dozi oġġla ta' tetracyclines tista' twassal għal tkabbir żżejjed ta' mikro-organiżmi mhux suxxettibli inkluż fungi. Għalkemm mhux osservat fil-provi kliniċi b'ORACEA, l-użu ta' tetracyclines f'dozi oġġla jista' jżid l-inċidenza ta' kandidajasi vaġinali. ORACEA għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'passat ta' predispożizzjoni ta' tkabbir żżejjed ta' kandidajasi. Jekk hemm suspett ta' superinfezzjoni, għandhom jittiehdu miżuri xierqa, inkluż kunsiderazzjoni għal waqfien ta' ORACEA.

Kura b'dozi oġġla ta' tetracyclines hija assoċjata ma' l-itfaċċar ta' batterja tal-musrana rezistenti, bħal enterococci u enterobacteria. Għalkemm mhux osservat waqt l-istudji kliniċi b'doża baxxa ta' doxycycline (40 mg/jum), ir-riskju ta' l-iżvilupp ta' rezistenza fil-mikroflora normali ma tistax tiġi eskluża f'pazjenti kkurati b'ORACEA.

Livelli fid-demem ta' doxycycline f'pazjenti kkurati b'ORACEA huma aktar baxxi minn dawk ikkurati b'formulazzjonijiet konvenzjonali kontra l-mikrobi ta' doxycycline. Izda, minhabba li m'hemmx tagħrif li jsostni s-sigurtà f'indeboliment tal-fwied f'din id-doża aktar baxxa, ORACEA għandu jingħata b'kawtela lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew lil dawk li qed jirċievu prodotti mediċinali potenzjalment epatotossiċi. L-azzjoni anti-anabolika ta' tetracyclines tista' tikkawża żjieda fil-BUN. Sa llum studji jindikaw li dan ma jsehhx bl-użu ta' doxycycline f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi mdgħajfa.

Għandha tiġi osservata kawtela fil-kura ta' pazjenti b'mijastenja gravis li jistgħu jkunu f'riskju li l-kundizzjoni tmur għall-aġġar.

Il-pazjenti kollha li qed jirċievu doxycycline, inkluż ORACEA, għandhom jiġu avżati biex jevitaw dawl tax-xemx eċċessiv jew dawl ultravjola artifiċjali waqt li qed jirċievu doxycycline u biex iwaqqfu t-terapija jekk ikun hemm fototossiċità (e.ż. nfafet fil-ġilda etc). Għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' protezzjoni għax-xemx jew ta' *sunblock*. Il-kura għandha titwaqqaf ma' l-ewwel sinjali ta' fotosensittività.

Bħall-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-mikrobi b'mod ġenerali, hemm riskju ta' l-iżvilupp ta' kolite psewdomembranuża bil-kura b'doxycycline. F'każ ta' żvilupp ta' dijarea waqt kura b'ORACEA, il-possibbiltà ta' kolite psewdomembranuża għandha tiġi kkunsidrata u għandha tinbeda terapija xierqa. Din tista' tinkludi t-twaqqif ta' doxycycline u l-bidu ta' terapija antibijotika speċifika. Sustanzi li jinibixxu l-peristalsi m'għandhomx jintużaw f'din is-sitwazzjoni.

ORACEA m'għandux jintuża f'pazjenti b'manifestazzjonijiet ta' rosaċeja fl-għajnejn (bħal rosaċeja okulari u/jew blefarite/mejbomajenajtis) peress li hemm tagħrif limitat dwar l-effikaċja u s-sigurtà f'din il-popolazzjoni. Jekk dawn il-manifestazzjonijiet jidru waqt il-kors ta' kura, Oracea għandu

jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi riferut għand oftalmologista.

Fil-bnedmin, l-użu ta' tetracyclines waqt l-iżvilupp tas-snien jista' jikkawża bidla permanenti fil-kulur tas-snien (isfar-griż-kannella). Din ir-reazzjoni hija iktar komuni waqt l-użu fit-tul tal-prodott mediċinali iżda kienet osservata wara korsijiet qosra ripetuti. Kienet irrapportata wkoll ipoplasja ta' l-enamel. Bhal b'tetracyclines oħra, doxycycline jifforma kumpless stabbli mal-calcium f'kull tessut li jifforma l-għadam. Kien osservat tnaqqis fit-tkabbir tal-fibula fi trabi prematuri li ngħataw tetracycline orali f'dożi ta' 25 mg/kg kull 6 sigħat. Intweriet li din ir-reazzjoni hija reversibbli meta l-prodott mediċinali jitwaqqaf.

F'każ ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva severa u akuta (e.ż. anafilassi), kura b'ORACEA għandha titwaqqaf minnufih u għandhom jittiehdu l-miżuri ta' emerġenza neċessarji tas-soltu (e.ż. għoti ta' antistamini, kortikosteroidi, simpatomimetici u, jekk hemm bżonn, respirazzjoni artifiċjali).

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal fructose, assorbiment hażin ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

#### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarġiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Ir-rakkomandazzjonijiet hawn taht dwar l-interazzjonijiet potenzjali bejn doxycycline u prodotti mediċinali oħra huma bbażati fuq esperjenza b'dożi akbar ta' doxycycline li ġeneralment huma wżati f'formulazzjonijiet kontra l-mikrobi u mhux fuq esperjenza b'ORACEA. Iżda, fil-preżent, ma jeżistix biżżejjed tagħrif biex jassikura li l-interazzjonijiet deskritti b'dożi oghla ta' doxycycline ma jsehhux b'ORACEA.

##### *Interazzjonijiet li jaffettwaw lil doxycycline:*

L-assorbiment ta' doxycycline mill-apparat gastro-intestinali jista' jiġi inibit minn iġoni bivalenti jew trivalenti bħal aluminium, zinc, calcium (jinstab per eżempju fil-halib, prodotti mill-halib u meraq tal-frott li fihom il-calcium), minn magnesium (jinstab per eżempju fl-antaċidi) jew minn preparazzjonijiet ta' l-iron, faħam attiv, cholestyramine, kelati ta' bismuth u sucralfate. Għalhekk prodotti mediċinali jew ta' l-ikel bħal dawn għandhom jittiehdu wara perijodu ta' sagħtejn sa' 3 sigħat wara t-tehid mill-halq ta' doxycycline.

Prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastrika jistgħu jnaqqsu l-assorbiment ta' doxycycline, u għandhom jittiehdu ta' l-inqas sagħtejn wara doxycycline.

Quinapril jista' jnaqqas l-assorbiment ta' doxycycline minhabba l-kontenut oghli ta' magnesium fil-pilloli quinapril.

Rifampicin, barbiturates, carbamazepine, diphenylhydantoin, primidone, phenytoin u abbuż kroniku ta' alkohol jistgħu jaċċeleraw id-dekompożizzjoni ta' doxycycline minhabba l-induzzjoni ta' enzimi fil-fwied b'hekk inaqqsu il-half-life tiegħu. Jistgħu jirriżultaw konċentrazzjonijiet sotto-terapewtiċi ta' doxycycline.

L-użu fl-istess waqt ta' cyclosporin kien irrapportat li jnaqqas il-half-life ta' doxycycline.

##### *Interazzjonijiet li jaffettwaw prodotti mediċinali oħra:*

##### *L-użu fl-istess waqt mhux irrakkomandat:*

Meta doxycycline jingħata flit qabel, waqt jew wara korsijiet ta' isotretinoin, hemm il-possibbiltà ta' żjieda fil-qawwa tal-prodotti mediċinali biex b'hekk jikkawżaw żjieda reversibbli fil-pressjoni intrakranjali (pseudotumour cerebri). Għalhekk l-għoti fl-istess hin għandu jiġi evitat.

Prodotti medicinali batterjostatiċi inkluż doxycycline jistgħu jinterferixxu ma' l-azzjoni batteriċida tal-peniċillina u antibijotiċi beta-lactam. Għalhekk huwa rrakkomandat li doxycycline u antibijotiċi beta-lactam m'għandhomx jiġu wżati flimkien.

#### *Interazzjonijiet oħra:*

Tetracyclines u methoxyflurane wżati flimkien kienu rrapportati li wasslu għal tossiċità renali fatali.

Doxycycline intwera li jsaħħaħ l-effett ipoglicemiku ta' sustanzi antidijabetiċi orali ta' sulphonylurea. Jekk mogħti flimkien ma' dawn il-prodotti medicinali, l-livelli ta' glucose fid-demm għandhom jiġu sorveljati u jekk meħtieġ, id-dożi ta' sulphonylureas għandhom jiġu mnaqqsa.

Doxycycline intwera li jnaqqas l-attività ta' prothrombin fil-plażma u b'hekk isaħħaħ l-effett ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm tat-tip dicoumarol. Jekk mogħti flimkien ma' dawn is-sustanzi, il-parametri ta' koagulazzjoni inkluż l-INR għandhom jiġu sorveljati, u jekk meħtieġ, għandhom jitnaqqsu d-dożi tal-prodotti medicinali kontra l-koagulazzjoni tad-demm. Il-possibbiltà ta' riskju miżjud ta' episodji ta' fsad għandha tittiehed f'kunsiderazzjoni.

Tetracyclines użati fl-istess waqt ma' kontraċettivi orali fi ftit każijiet wasslu għal fsad mhux mistenni jew tqala.

#### **4.6 Tqala u Treddigh**

Studji fuq bhejjem ma wrewx effett teratoġeniku. Fil-bnedmin, s'issa, l-użu ta' tetracyclines f'numru limitat ta' nisa tqal ma wera l-ebda maformazzjoni speċifika.

L-ġhoti ta' tetracyclines waqt it-tieni u t-tielet trimestru wassal għal bidla permanenti fil-kulur tas-snien tal-halib tat-tarbija. Bħala konsegwenza, doxycycline huwa kontra-indikat waqt it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Livelli baxxi ta' tetracyclines jinħelsu fil-halib ta' nisa li qed iredgħu. Doxycycline jista' jintuża minn ommijiet li qed iredgħu għall-perijodu ta' użu qasir biss. L-użu fit-tul ta' doxycycline jista' jwassal għal assorbiment sinifikanti mit-tarbija li qed terda' u għalhekk mhux irrakkomandat minhabba r-riskju teoretiku ta' bidla fil-kulur tas-snien u tnaqqis fit-tkabbir ta' l-ghadam tat-tarbija li qed terda'.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Doxycycline m'għandu l-ebda effett jew għandu influwenza żgħira hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Fl-istudji piviali kkontrollati bil-placebo b'ORACEA f'rosazeja, 269 pazjent kienu kkurati b'ORACEA 40 mg darba kuljum u 268 pazjent kienu kkurati bil-placebo għal 16-il ġimgħa. Reazzjonijiet gastro-intestinali avversi seħħew f'proporzjon oghla f'pazjenti fuq ORACEA (13.4%) meta mqabbel mal-placebo (8.6%). L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni f'pazjenti kkurati b'ORACEA, ie dawk li seħħew bi frekwenza ta'  $\geq 3\%$  b'ORACEA u bi frekwenza ta' mill-inqas 1% oghla mill-placebo, kienu nasofaringite, dijarea u pressjoni għolja.

It-tabella taħt telenka reazzjonijiet avversi b'ORACEA fil-provi kliniċi piviali, ie reazzjonijiet avversi li kellhom frekwenza oghla b'ORACEA minn dik bil-placebo ( $b \geq 1\%$ ).

Reazzjonijiet avversi rrapportati għall-antibijotiċi tetracycline bħala klassi huma elenkati fit-tabella li ġejja. Il-kategoriji ta' frekwenza wżati huma:

Komuni:  $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$

Mhux komuni:  $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$

Rari:  $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$   
 Rari hafna:  $< 1/10,000$

Reazzjonijiet avversi<sup>a</sup> b'ORACEA fl-istudji piviali kkontrollati bil-plaċebo f'rosaqja:

|                                                                        |                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA                               | Komuni:<br>Frekwenza $\geq 1/100$ , $< 1/10$                                                               |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                                     | Nasofaringite<br>Sinusite<br>Infezzjoni mill-moffa                                                         |
| Disturbi psikjatriċi                                                   | Ansjetà                                                                                                    |
| Disturbi fis-sistema nervuża                                           | Ugħigh ta' ras mis-sinus                                                                                   |
| Disturbi vaskulari                                                     | Pressjoni għolja                                                                                           |
| Disturbi gastro-intestinali                                            | Dijarea<br>Ugħigh fl-addome ta' fuq<br>Ħalq xott                                                           |
| Disturbi muskolu-skeltrali, tal- <i>connective tissue</i> u tal-ghadam | Ugħigh ta' dahar                                                                                           |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata                 | Ugħigh                                                                                                     |
| Investigazzjonijiet                                                    | Żjieda f'ASAT<br>Żjieda fil-pressjoni tad-demmm<br>Żjieda fl-LDH fid-demmm<br>Żjieda fil-glucose fid-demmm |

<sup>a</sup> Iddefiniti bħala avvenimenti avversi li kellhom frekwenza oghla b'ORACEA milli bil-plaċebo (b'minn ta' l-inqas 1%)

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu tetracyclines:-

*Infezzjonijiet u infestazzjonijiet:*

Rari hafna: Kandidajasi anoġenitali

*Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika:*

Rari: Tromboċitopenija, newtrogenija, esinofilja

Rari hafna: Anemija emolitika

*Disturbi fis-sistema immuni:*

Rari: Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż anafilassi

Kien hemm ukoll rapporti ta': Purpura anafilattojda

*Disturbi fis-sistema endokrinarja:*

Rari hafna: Bidla mikroskopika fil-kulur tat-tessut tat-tirojde għal kannela-iswed kienet irrapportata bl-użu fit-tul ta' tetracyclines. Funzjoni tat-tirojde hija normali.

*Disturbi fis-sistema nervuża:*

Rari: Pressjoni għolja intrakranjali beninna

Rari hafna: Fontanelle bbuzzata fit-trabi

Jekk tiżviluppa evidenza ta' pressjoni intrakranjali għolja, l-kura għandha titwaqqaf. Dawn il-kundizzjonijiet jgħaddu malajr meta l-medicina titwaqqaf.

*Disturbi fil-qalb:*

Rari: Perikardite

*Disturbi gastro-intestinali:*

Rari: Tqalligh, rimettar, dijarea, anoressija

Rari hafna: Glossite, disfagija, enterokolite. Osofagite u ulċerazzjoni ta' l-esofagu ġew irrapportati l-akar ta' spiss f'pazjenti mogħtija l-*hyclate salt* f'forma ta' kapsula. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti kienu ħadu medikazzjoni eżatt qabel ma marru jorqdu.

*Disturbi fil-fwied u fil-marrara:*

Rari: Epatotossicità

*Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:*

Rari: Raxxijiet makulopapulari u b'eritema, fotosensittività tal-ġilda, urtikarja

Rari hafna: Dermatite bil-qxur, edima anġjonewrotika

*Disturbi muskolu-skeltrali, tal-connective tissue u tal-ġhadam:*

Rari hafna: Rkadar ta' lupus eritematosus sistemika

*Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija:*

Rari: Żjieda tal-urea fid-demm.

Reazzjonijiet avversa tipiċi tal-klassi ta' prodotti mediċinali tetracycline huma inqas probabbli li jseħħu waqt medikazzjoni b'ORACEA, minħabba d-dożaġġ imnaqqas u l-livelli relattivament baxxi fil-plażma involuti. Madankollu, it-tabib għandu dejjem ikun konxju dwar il-possibbiltà li jseħħu avvenimenti avversi u għandu jissorvelja l-pazjenti kif jixraq.

## 4.9 Doża eċċessiva

### Sintomi:

Sa issa l-ebda tossicità akuta sinifikanti ma ġiet deskritta f'każ ta' teħid orali wieħed ta' hafna doži terapewtiċi ta' doxycycline. Madankollu, f'każ ta' doża eċċessiva, hemm ir-riskju ta' ħsara parenkemali fil-fwied u fil-kliewi u r-riskju ta' pankreatite.

### Kura:

Id-doża tas-soltu ta' ORACEA hija inqas minn nofs id-doži tas-soltu ta' doxycycline wżat għal terapija kontra l-mikrobi. Għalhekk it-tobba għandhom jiehdu f'kunsiderazzjoni li f'hafna każijiet doża eċċessiva x'aktarx li tipproduċi konċentrazzjonijiet ta' doxycycline fid-demm fil-firxa terapewtika għall-kura kontra l-mikrobi, li għaliha hemm kwantità kbira ta' tagħrif li jsostni is-sigurtà tal-prodott mediċinali. F'dawn il-każijiet osservazzjoni hija rrakkomandata. F'każijiet ta' doża eċċessiva sinifikanti, t-terapija b'doxycycline għandha titwaqqaf minnufih u għandhom jittiehdu miżuri sintomatiċi skond il-ħtieġa.

Assorbiment intestinali ta' doxycycline mhux assorbit għandu jiġi mnaqqas bl-ġħoti ta' antaċidi li fihom il-melħ ta' magnesium jew calcium biex dawn jipproduċu kumplessi ta' kelazzjoni ma' doxycycline li ma jiġux assorbiti. Hasil gastriku għandu jiġi kkunsidrat.

Dijalisi ma tbiddilx il-*half-life* ta' doxycycline fis-serum u għalhekk ma tkunx ta' benefiċċju għall-kura ta' każijiet ta' doża eċċessiva.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatterji għall-użu sisemiku, Tetracyclines. Kodiċi ATC: J01AA02

Mekkanizmu ta' Azzjoni: Il-patofizjoloġija tal-feriti infjammatorji ta' rosaċeja, hija parzjalment, manifestazzjoni ta' proċess medjat minn-newtrofili. Doxycycline intwera li jinibixxi l-attività tan-newtrofili u bosta mir-reazzjonijiet pro-infjammatorji inkluż dawk assoċjati ma' phospholipase A<sub>2</sub>, nitric oxide endoġenu u interleukin-6. Is-sinifikat kliniku ta' dawn is-sejbiet mhux maghruf.

Il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' doxycycline wara l-ġhoti ta' ORACEA hija sew inqas mil-livell mehtieg biex jinibixxi mikro-organizmi assoċjati b'mod komuni ma' mard ikkawżat minn mill-batterja.

Studji mikrobijoloġiċi *in vivo* li wżaw esponiment simili għas-sustanza attiva għal 6 sa 18-il xahar ma setgħu juru l-ebda effett fuq kampjuni ta' flora ta' batterja dominanti meħuda mill-kavità tal-ħalq, gilda, apparat intestinali u vagina. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż li l-użu fit-tul ta' Oracea jista' jwassal għad-dehra ta' batteri intestinali rezistenti bħal Enterobacteriaceae u enterococci, kif ukoll li ġeni rezistenti jissahħu.

ORACEA kien evalwat f'żewġ studji piviali randomised, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo ta' 16-il ġimgħa f'537 pazjent b'rosaċeja (10 sa 40 punta u nuffata, u żewġ għoqiedi jew inqas). Fiż-żewġ studji, it-tnaqqis medju fl-għadd totali ta' feriti infjammatorji kien akbar b'mod sinifikanti fil-grupp ta' ORACEA milli fil-grupp tal-plaċebo:

Bidla medja mil-linja bażi sa Ġimgħa 16 fl-għadd totali ta' leżjonijiet infjammatorji:

|                                                                  | Studju 1               |                   | Studju 2               |                   |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
|                                                                  | ORACEA 40 mg (N = 127) | Plaċebo (N = 124) | ORACEA 40 mg (N = 142) | Plaċebo (N = 144) |
| Bidla (SD) medja mil-linja bażi                                  | -11.8 (9.8)            | -5.9 (13.9)       | -9.5 (9.6)             | -4.3 (11.6)       |
| Differenza medja bejn il-gruppi (livelli ta' kunfidenza ta' 95%) | -5.9 (-8.9, -2.9)      |                   | -5.2 (-7.7, -2.7)      |                   |
| Valur p <sup>a</sup>                                             | 0.0001                 |                   | < 0.0001               |                   |

<sup>a</sup> Valur p għad-differenza fil-kura għal bidla mil-linja bażi (ANOVA)

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment:

Doxycycline huwa assorbit kważi kompletament wara għoti orali. Wara għoti orali ta' ORACEA, konċentrazzjonijiet massimi medji fil-plażma kienu ta' 510 ng/mL wara doża waħda u 600 ng/mL fi stat fiss (Jum 7). Livelli massimi fil-plażma generalment intlaħqu minn 2 sa 3 sigħat wara l-ġhoti. L-ġhoti fl-istess waqt ma' ikla b'ħafna xaham u hafna proteini li jinkludu prodotti mill-ħalib naqqsu l-bijodisponibilità (AUC) ta' doxycycline minn ORACEA b'madwar 20% u naqqsu l-livell massimu fil-plażma b'43%.

### Distribuzzjoni, metabolizmu u eliminazzjoni:

Aktar minn 90% ta' doxycycline huwa mwahħal mal-proteini fil-plażma u huwa għandu volum ta' distribuzzjoni apparenti ta' 50 L. Rotot metaboliki maġġuri ta' doxycycline ma ġewx identifikati iżda indutturi ta' l-eżimi naqqsu il-*half-life* ta' doxycycline.

Doxycycline jitneħħa fl-awrina u fl-ippurgar bħala sustanza attiva mhux mibdula. Bejn 40% u 60% tad-doża mogħtija tista' tinstab fl-awrina wara 92 siegħa, u madwar 30% fl-ippurgar. Il-*half-life* terminali ta' eliminazzjoni ta' doxycycline wara l-ġhoti ta' ORACEA kienet madwar 21 h wara doża waħda u madwar 23 h fi stat fiss.

### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali:

Il-half-life ta' doxycycline ma tinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'funzjoni renali mdghajja b'mod sever. Doxycycline mhux eliminat bi kwantità kbira waqt emodijalisi.

M'hemmx informazzjoni dwar il-farmakokinetika ta' doxycycline f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Reazzjonijiet avversa li dehru fi studji b'doża ripetuta fil-bhejjem jinkludu iperpigmentazzjoni tat-tirojde u degenerazzjoni tubolari fil-kilwa. Dawn l-effetti dehru f'livelli ta' esponiment ta' 1.5 darbiet sa darbtejn daww li dehru fil-bnedmin li ngħataw ORACEA fid-doża proposta. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għada mhix magħrufa.

Doxycycline ma wera l-ebda attività mutaġenika u l-ebda evidenza konvinċenti ta' attività klastoġenika. Fi studju dwar il-karċenoġeniċità fil-firien kienu nnutati żjiediet f'tumuri beninni tal-glandola mammarja (fibroadenoma), utru (qarnita) u tirojde (adenoma taċ-ċellula C) f'firien femminili.

Fil-firien, dozi ta' 50 mg/kg/jum ta' doxycycline ikkawżaw tnaqqis fil-veloċità f'linja dritta ta' l-isperma iżda ma affettwawx il-fertilità maskili jew femminili jew il-morfologija ta' l-isperma. F'din id-doża l-esponiment sistemiku li esperjenzaw il-firien x'aktarx kien madwar 4 darbiet dak li deher fil-bnedmin li kienu qed jiehdu d-doża rrakkomandata ta' ORACEA. F'dozi aktar minn 50 mg/kg/jum il-fertilità u l-hila riproduttiva kienu affettwati b'mod avvers fil-firien. Studji dwar it-tossicità waqt u wara t-twelid fil-firien ma wera l-ebda effetti sinifikanti f'dozi terapewtikament rilevanti. Doxycycline huwa magħruf li jgħaddi mis-sekonda u tagħrif mil-letteratura jindika li tetracyclines jista' jkollhom effetti tossiċi fuq il-fetu li qed jiżviluppa.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Ooxra tal-kapsula

Gelatin  
Iron oxide iswed  
Iron oxide aħmar  
Iron oxide isfar  
Titanium dioxide

#### Linka għall-istampar

Shellac  
Propylene glycol  
Iron oxide iswed  
Indigo Carmine aluminium lake  
Allura Red AC aluminium lake  
Brilliant Blue FCF aluminium lake  
D & C Yellow No. 10 aluminium lake  
Opacode Iswed S-1-8115  
Opacode Iswed S-1-8114

#### Kontenut tal-kapsula

Hypromellose  
Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1)  
Triethyl citrate

Talk

Opadry kannella fl-isfar YS-1-17274-A (Hypromellose 3cP/6cP, Titanium dioxide, Macrogol 400, Iron oxide isfar, Iron oxide ahmar, Polysorbate 80)  
Globuli ta' zokkor (Maize starch, Sucrose)

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja ta' Aluminium/PVC/Aclar

Daqs tal-pakkett: 56 kapsula f'4 strippi ta' 14 kull waħda

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **B. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ORACEA kapsuli iebsa ta' 40 mg li jerġu l-mediċina b'mod modifikat  
doxycycline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull kapsula fiha 40 mg ta' doxycycline (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih ukoll sucrose  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għall-aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 kapsula li jerġu l-mediċina b'mod modifikat

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ibla l-pilloli shaħ, tfarrakhomx u tomghodhomx. Hu ma' l-ilma.

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA TA' ALUMINIUM/PVC/ACIAR**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ORACEA kapsuli iebsa ta' 40 mg li jerġu l-mediċina b'mod modifikat  
doxycycline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**5. OHRAJN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

## **Ċ. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

ORACEA kapsuli iebša ta' 40 mg li jerħu l-mediċina b'mod modifikat  
Doxycycline

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieħ imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu ORACEA u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tieħu ORACEA
3. Kif għandek tieħu ORACEA
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen ORACEA
6. Aktar tagħrif

## 1. X'INHU ORACEA U GħALXIEX JINTUŻA

ORACEA huwa mediċina għall-użu fl-adulti biex inaqqas il-ponot jew l-infafeħ ħomor fil-wieċ ikkawżati minn kundizzjoni msejħa rosaċeja.

## 2. QABEL MA TIEHU ORACEA

### Tieħux ORACEA

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal xi prodott mediċinali fil-familja ta' tetracyclines, inkluż doxycycline jew minocycline, jew għal xi sustanzi oħra ta' ORACEA (ara sezzjoni 6.)
- jekk inti tqila ORACEA m'għandux jintuża mir-4 xahar tat-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija li għada ma tweliditx. Jekk taħseb jew issir taf li inti tqila waqt li qed tieħu ORACEA, kellek lit-tabib tiegħek minnufih.
- Jekk inti għandek kundizzjoni li tikkawża nuqqas ta' aċidu fl-istonku (aklorħajdra) jew jekk kellek kirurgija fil-parti ta' fuq tal-musrana (msejjah duwodenu).

ORACEA ma jistax jittieħed minn trabi jew tfal taħt l-eħ ta' 12-il sena, minħabba li huwa jista' jikkawża bidla permanenti fil-kulur tas-sniel jew problemi bl-iżvilupp tas-sniel.

### Ogħhod attent ħafna b'ORACEA

Għarraf lit-tabib tiegħek

- jekk għandek marda tal-fwied
- jekk għandek passat ta' predispożizzjoni għal tkabbir żzejjed ta' kandidajasi jew bħalissa għandek infezzjoni orali jew vaginali kkawżata minn fungu ta' ċellula waħda jew mill-moffa
- jekk issofri minn marda fil-muskoli msejjħa mijastenja gravis
- jekk issofri minn kolite
- jekk issofri minn irritazzjoni jew ulċerazzjoni tal-esofagu
- jekk għandek tip ta' rosaċeja li taffettwa l-ghajnejn

- jekk inti tesponi l-ġilda tiegħek għal dawl tax-xemx qawwi jew dawl tax-xemx artifiċjali, peress li f'ċertu persuni li qed jiehdu doxycycline jista' jkun hemm hruq tax-xemx aktar sever. Inti għandek tikkunsidra li tuża protezzjoni mix-xemx jew *sunblock* biex tnaqqas ir-riskju ta' hruq tax-xemx u għandek twaqqaf l-użu ta' ORACEA jekk il-ġilda tiegħek tinharq bix-xemx.

### **Meta tiehu mediċini ohra**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħhar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

ORACEA u ċertu medikazzjonijiet ohra jistgħu ma jahdmux sew meta jittiehdu flimkien. Għid lit-tabib tiegħek dwar medikazzjonijiet li inti qed tiehu jew qed tippjana li tiehu waqt li qed tiehu ORACEA .

- ORACEA m'għandux jintuża fl-istess waqt mal-mediċina isotretinoin minhabba r-riskju ta' żjieda fil-pressjoni fil-moħħ. Isotretinoin huwa preskritt lill-pazjenti b'każ sever ta' akne.
- Tiehux antaċidi, multi-vitamiini jew prodotti ohra li fihom il-calcium (bhal ħalib u prodotti mill-ħalib u meraq tal-frott li fihom il-calcium), aluminju, manjesu (inkluż pilloli quinapril, li jittiehdu għall-pressjoni għolja tad-demm), ħadid jew bismuth, jew cholestyramine, faħam attiv jew sucralfate qabel sagħtejn sa 3 sigħat wara li tiehu ORACEA. Dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' ORACEA jekk jittiehdu fl-istess waqt.
- Kura ohra għall-ulċeri jew hruq ta' stonku wkoll jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' ORACEA u m'għandhomx jittiehdu qabel ta' l-inqas sagħtejn wara ORACEA.
- Jekk qed tiehu sustanzi li jraqu d-demm, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħmel tibdiliet lid-doża tas-sustanza li traqqaq id-demm tiegħek.
- Jekk qed tiehu ċertu kura għad-dijabete, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja jekk id-doża tal-kura tad-dijabete għandhiex tinbidel.
- Hemm il-possibbiltà li ORACEA inaqas l-effettività ta' kontraċettivi orali, li jwassal għal tqala.
- ORACEA jista' jnaqqas l-effettività ta' ċerti antibijotiċi, inkluża l-peniċillina.
- It-tehid ta' barbiturates (pilloli ta' l-irqad jew li jnaqqsu l-uġiġ għal perijodu qasir), rifampicin (tuberkulozi), carbamazepine (epilessija), diphenylhydantoin u phenytoin (attakki ta' puplesija fil-moħħ), primidone (anti-konvulsiv) jew cyclosporin (trapjant ta' organu) jistgħu jnaqqsu il-hin li ORACEA jibqa' attiv fis-sistema tiegħek.
- L-użu ta' ORACEA ma' l-anestetiku ġenerali methoxyfluorane jista' jikkawża ħsara serja lill-kliewi.

### **Meta tiehu ORACEA ma' l-ikel u max-xorb**

Dejjem hu ORACEA ma' ammont adegwat ta' ilma biex tibla l-kapsula, minhabba li dan inaqas ir-riskju ta' irritazzjoni jew ulċera fil-ġriżmejn jew l-esofagu.

Tiehux ħalib jew prodotti mill-ħalib flimkien ma' ORACEA minhabba li dawn il-prodotti fihom il-calcium li jista' jnaqqas l-effettività ta' ORACEA. Halli sagħtejn sa 3 sigħat wara id-doża tiegħek ta' kuljum ta' ORACEA qabel tixrob jew tiekol prodotti mill-ħalib.

### **Tqala u Treddigh**

ORACEA m'għandux jintuża *waqt it-tqala peress li jista' jikkawża bidla permanenti fil-kulur tas-snien tat-tarbija li għada ma twelditx.*

ORACEA m'għandux jintuża għall-perijodi twal minn ommijiet li qed iredgħu peress li jista' jikkawża bidla fil-kulur tas-snien u tnaqqis fit-tkabbir ta' l-għadam tat-tarbija li qed terda'.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

ORACEA m'għandu l-ebda effett jew influwenza żgħira ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' ORACEA**

ORACEA fih iz-zokkor (sucrose). Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ghandek intolleranza għal ċertu zokkrijiet, kellek lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### **3. KIF GHANDEK TIEHU ORACEA**

Dejjem ghandek tiehu ORACEA skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ghandek tiehu kapsula wahda ta' ORACEA kuljum fil-ghodu. Ibla' l-kapsula shiha u tomghodhiex. Ghandek tiehu ORACEA ma' tazza ilma mimlija waqt li bilqiegħda jew bilwieqfa biex tevita kull irritazzjoni lill-grizmejn.

#### **Jekk tiehu ORACEA aktar milli suppost**

Jekk tiehu doża eċċessiva ta' ORACEA, hemm ir-riskju ta' ħsara lill-fwied, kliewi jew frixa.

Jekk tiehu aktar kapsuli ta' ORACEA milli suppost, saqsi lit-tabib tiegħek għall-parir immedjament.

#### **Jekk tinsa tiehu ORACEA**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull kapsula li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu ORACEA**

Ghandek tkompli tiehu ORACEA sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina ohra, ORACEA jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Effetti sekondarji komuni

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'mod komuni (jaffettwaw minn persuna wahda sa 10 minn kull 100 li qed jużawh) waqt kura b'ORACEA:

- Infjammazzjoni ta' l-imnieher u l-grizmejn
- Infjammazzjoni tas-sinuses
- Infezzjoni mill-moffa
- Ansjetà
- Uġiġħ ta' ras mis-sinus
- Pressjoni tad-demm għolja jew miżjuda
- Dijarea
- Uġiġħ fil-parti ta' fuq ta' l-addome
- Ħalq xott
- Uġiġħ fid-dahar
- Uġiġħ
- Bidliet f'xi testijiet tad-demm (ammont ta' glucose fid-demm jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied).

Effetti sekondarji rari

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'mod rari (jaffettwaw minn persuna wahda sa 10 minn kull 10,000 li qed jużawh) waqt kura bil-klassi ta' medicini li jagħmel parti minnha ORACEA (tetracyclines):

- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) mal-ġisem kollu\*
- Bidliet fin-numru jew tip ta' ċertu ċelluli tad-demm

- Żjieda fil-pressure fil-mohh
- Infjammazzjoni tal-membrana ta' madwar il-qalb
- Tqalligh, rimettar, anoressija
- Hsara fil-fwied
- Raxx jew urtikarja fil-gilda
- Reazzjoni mhux normali tal-gilda għad-dawl tax-xemx
- Żjieda fil-livell ta' urea fid-demm

Effetti sekondarji rari hafna

L-effetti sekondarji li għejjin jistgħu jsehhu b' mod rari hafna (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 10,000 li qed jużawh) waqt kura bil-klassi ta' mediċini li jagħmel parti minnha ORACEA (tetracyclines):

- Reazzjoni allergika li tikkawża nefha ta' l-għajnejn, xufftejn jew ilsien\*
- Infjezzjoni kkawżata minn fungi b' cellula waħda madwar l-anus jew il-ġenitali
- Hsara liċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija emolitika)
- Infjammazzjoni ta' l-ilsien
- Diffikultà biex tibra'
- Infjammazzjoni tal-musrana
- Infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-esofagu
- Infjammazzjoni tal-gilda li tikkawża qxur
- Il-marda tas-sistema mmuni magħrufa bħala lupus eritematosus sistemika (SLE) taggrava

\* Għid lit-tabib tiegħek immedjament jew mur l-emergenza jekk issofri effetti sekondarji bħal nefha fil-wieċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn, diffikultà biex tiehu n-nifs, urtikarja jew ħakk fil-gilda u l-għajnejn, jew tahbit tal-qalb mgħaġġel (palpitazzjonijiet) jew thoss hass hazin. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) severa.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumieq imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAĦŻEN ORACEA

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax ORACEA wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna ta' barra u l-folja wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih ORACEA:

Is-sustanza attiva hi doxycycline. Kull kapsula fiha 40 mg doxycycline (bħala monohydrate).

Is-sustanzi l-oħra huma:

hypromellose, methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1), triethyl citrate, talk, opadry kannella fl-isfar YS-1-17274-A (hypromellose 3cP/6cP, titanium dioxide, macrogol 400, iron oxide isfar, iron oxide aħmar, polysorbate 80), globuli ta' zokkor (maize starch, sucrose).

Kapsuli: gelatin, iron oxide iswed, iron oxide aħmar, iron oxide isfar, titanium dioxide

Linka għall-istampar: shellac, propylene glycol, iron oxide iswed, indigo carmine aluminium lake, allura red AC aluminium lake, brilliant blue FCF aluminium lake, D & C yellow no. 10 aluminium lake, Opacode iswed S-1-8115, Opacode iswed S-1-8114.

**Id-Dehra ta' ORACEA u l-kontenuti tal-pakkett:**

ORACEA hija kapsula iebsa li terhi l-medicina b'mod modifikat.

Il-kapsuli huma ta' kulur kannella fl-isfar u għandhom l-marka "CGPI 40".

Kull pakkett fih 56 kapsula.

**Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:**

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Il-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott huwa:

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

**Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri ta' l-EEA taht l-ismijiet li gejjin:**

SE - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

UK - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

DE - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

IE - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

AT - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

FI - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

LU - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

NL - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

IT - ORACEA 40 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina b'mod modifikat

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'**

#### **ANNESS IV**

#### **KONDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

L-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti, koordinati mill-Istat Membru ta' Referenza, jassiguraw li l-kondizzjonijiet li ġejjin huma ssodisfati mid-Dententuri ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

L-Applikant għandu jagħmel studju mikrobijoloġiku ta' wara t-tqegħid fis-suq sabiex jitfa' iktar dawl fuq ir-riskju għal feġġa ta' reżistenza fil-mikroflora intestinali u respiratorja tan-naħa ta' fuq assoċjati ma' użu fit-tul ta' Oracea, u jintrabat li jissottometti protokoll ta' studju fi żmien 3 xhur mill-approvazzjoni. L-iskop, disinn u punti ta' tmiem għandhom ikunu konformi ma' provi simili ppubblikati fil-letteratura. L-Applikant għandu minbarra dan jaċċetta li jkompli dan l-istudju u jippreżenta rapport fi żmien raġonevoli (per eżempju sentejn) mid-data ta' l-approvazzjoni.