

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCA(Y) W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA	40 mg	Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Finlandia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA	40 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Niemcy		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA	40 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Irlandia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA ¹	40 mg	Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Włochy		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA	40 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Luksemburg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA	40 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Holandia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA ²	40 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Szwecja		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA	40 mg	Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne

¹ Nazwa oczekuje na zatwierdzenie

² Nazwa oczekuje na zatwierdzenie

Wielka Brytania		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Monachium,	ORACEA	40 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
--------------------	--	---	--------	-------	---	-----------------

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU ORACEA

Trądzik różowaty to dobrze znana przewlekła choroba skóry, często przebiegająca z okresami remisji i zaostrzeń, dotycząca przede wszystkim twarzy, co - oprócz odczuwanych przez pacjentów dolegliwości somatycznych - jest przyczyną istotnych problemów psychologicznych. W leczeniu trądziku różowatego główny nacisk kładzie się na przeciwdziałanie charakterystycznym zmianom grudkowo-krostkowym, trudno natomiast złagodzić rumień i rozszerzenie drobnych naczyń krwionośnych (teleangiektazje). Jedynym sposobem leczenia, który obecnie jest zatwierdzony do stosowania w krajach UE, są schematy leczenia miejscowego obejmujące metronidazol lub kwas azelainowy, wymagające stosowania leków dwukrotnie w ciągu dnia i mogące być przyczyną miejscowych działań niepożądanych, takich jak podrażnienie skóry lub nasilenie objawów choroby. Doksycyklina jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej, zazwyczaj w dawce 100-200 mg na dobę, w leczeniu różnych chorób zakaźnych od ponad 25 lat, a jej profil bezpieczeństwa stosowania jest dobrze zbadany. Różne międzynarodowe wytyczne zalecają także stosowanie doksycykliny w leczeniu trądziku różowatego, lecz lek został dopuszczony do stosowania z tego wskazania jedynie w kilku krajach UE; w wyniku tego doksycyklina jest szeroko stosowana pomimo braku oficjalnych wskazań w leczeniu trądziku młodzieńczego (*acne vulgaris*) w dawkach zazwyczaj wyższych (100 mg/d) niż proponowana dawka dobową preparatu Oracea (40 mg/d). Taka praktyka prawdopodobnie prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak rozwój oporności wśród komensalnej flory bakteryjnej. Przedstawiany wniosek o dopuszczenie do stosowania preparatu Oracea (doksycyklina tabletki 40 mg) nie jest wnioskiem dotyczącym nowej cząstki chemicznej (NCE), lecz ma na celu opracowanie postaci leku podawanej doustnie raz dziennie i umożliwiającej uzyskanie stężeń doksycykliny w osoczu odpowiadających stanowi równowagi dynamicznej dla działania przeciwzapalnego, lecz nie dla działania bakteriobójczego.

Procedurę skierowano do CHMP, który wskazał na szereg zastrzeżeń za pośrednictwem listy pytań i późniejszej listy nierozwiązanych problemów (List of Outstanding Issues), do których odniósł się wnioskodawca.

CHMP uznał, że bezpieczeństwo stosowania doksycykliny (100-200 mg/d) udowodniono w ciągu kilkudziesięciu lat stosowania leku w praktyce klinicznej, co rozwiewa obawy dotyczące tolerancji niższej dawki leku w preparacie Oracea. W badaniach klinicznych nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a tolerancja leku prawdopodobnie nie zależy od płci, wieku ani nasilenia choroby. W odróżnieniu od wyższych dawek doksycykliny o działaniu przeciwbakteryjnym, które mogą być przyczyną rozwoju oporności i namnażania się drobnoustrojów oportunistycznych, dane z długotrwałych badań klinicznych doksycykliny w dawce 40 mg/d potwierdzają dobrą tolerancję doksycykliny w tej dawce podczas długotrwałego leczenia. Od chwili dopuszczenia leku do obrotu nie odnotowano nowych niepokojących danych o bezpieczeństwie stosowania. Szacuje się, że od dnia dopuszczenia leku do stosowania do listopada 2007 r. apteki w Stanach Zjednoczonych zrealizowały ponad 400 tys. recept na preparat Oracea. W tym okresie nie odnotowano nowych niepokojących danych o bezpieczeństwie stosowania leku.

W odniesieniu do skuteczności terapii, wnioskodawca wykazał skuteczność kliniczną leczenia preparatem Oracea w monoterapii pod względem zmniejszania liczby grudkowo-krostkowych zmian skórnych w dwóch randomizowanych badaniach porównawczych z placebo fazy III zgodnych z metodologią podwójnie ślepej próby, w których uczestniczyło ponad 530 pacjentów. Oba badania wykazały istotne lepsze wyniki stosowania preparatu Oracea w porównaniu z placebo. Ponieważ nie przeprowadzono badań zależności odpowiedzi na leczenie od dawki, w celu wykrycia ewentualnego związku dawki i skuteczności leczenia analizowano dane z badań fazy III. Wnioskodawca wyciągnął wniosek, że wyższe dawki leku (mg/kg) zwiększają stężenia leku w osoczu, lecz nie zwiększają skuteczności klinicznej, oraz że najwyższą skuteczność leczenia przeciwzapalnego trądziku różowatego uzyskano, stosując doksycyklinę w dawce przeciwzapalnej (40 mg). Wstępne wyniki badania porównującego stosowanie preparatu Oracea (doksycyklina 40 mg) i doksycykliny w dawce 100 mg/d, w obu przypadkach w skojarzeniu ze stosowanym miejscowo metronidazolem, również wskazują, że schemat dawkowania preparatu Oracea nie wpływa ujemnie na skuteczność leczenia.

Stwierdzając, jak to obecnie się sugeruje, że przedstawione wskazanie do stosowania odpowiada pierwszorzędowemu kryterium oceny skuteczności w badaniach klinicznych uwzględnionych w dossier leku, CHMP uznał, że skuteczność leku w badanych populacjach pacjentów w przedłożonych badaniach klinicznych fazy III można uznać za wystarczająco udowodnioną.

Wnioskodawca odniósł się do zarzutu braku badania porównawczego z innym lekiem czynnym, argumentując, że nie było konieczności przeprowadzenia porównawczego badania klinicznego z udziałem innej substancji czynnej, np. doksycykliny podawanej ogólnie, gdyż program prac nad lekiem był zgodny z różnymi zbiorami wytycznych ICH: CPMP/ICH/291/95 i CPMP/ICH/135/95, które nie wymagają przeprowadzenia badań z udziałem innej substancji czynnej, oraz z Guidance E10, dotyczącej doboru grupy kontrolnej w badaniach klinicznych (CPMP/ICH/364/96), zgodnie z którą wykorzystanie placebo jest najbardziej odpowiednią metodą przeprowadzania badań klinicznych wszędzie tam, gdzie jest to możliwe ze względów etycznych i praktycznych. Wnioskodawca uznał, że w przypadku preparatu Oracea badania porównawcze z innymi metodami leczenia substancjami czynnymi nie były praktyczne ani uzasadnione. Ponadto nie ma dobrze opisanej substancji czynnej, z którą można by porównać preparat Oracea, gdyż doksycyklinę w dawce 100 mg/d można stosować w leczeniu trądziku różowatego w nielicznych krajach UE, co prowadziłoby do dodatkowego obciążenia związanego z badaniem w ramach jednego badania klinicznego dwóch leków niezatwierdzonych do stosowania (doksycyklina w dawce 100 mg i Oracea). Przeprowadzono jednak badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Oracea w skojarzeniu z czynnym lekiem, takim jak metronidazol, które wykazały, że Oracea stosowana jako lek uzupełniający leczenie metronidazolem umożliwia uzyskanie o wiele lepszych wyników leczenia niż metronidazol w monoterapii oraz że stosowanie niskich i wysokich dawek doksycykliny nie prowadzi do różnic skuteczności. CHMP zgodził się z wytycznymi ICH, zgodnie z którymi nie ma potrzeby porównania badanego leku z inną substancją czynną, jeżeli stosowanie placebo w grupie kontrolnej jest uzasadnione ze względów etycznych i praktycznych. Uznano, że trądzik różowaty jako wskazanie określone na podstawie kryteriów włączenia do badania spełnia te kryteria. W związku z tym CHMP uznał, że skuteczność kliniczną leku w przedłożonych dwóch badaniach klinicznych fazy III można uznać za wystarczająco udowodnioną, a sprawę za rozstrzygniętą.

W odniesieniu do ryzyka rozwoju oporności na lek wnioskodawca dostarczył dane z kilku badań pokazujące, że stosowanie doksycykliny w dawce 100 mg powoduje znaczący rozwój opornych szczepów bakterii we florze bakteryjnej jamy ustnej i jelit. Zjawiska rozwoju oporności podczas stosowania niskich dawek doksycykliny (40 mg/d) dotyczyło sześć badań, skupiających się na wpływie leczenia na florę bakteryjną jelit, okolicy poddziąsłowej i śliny oraz skóry. Badanie porównawcze z placebo w metodologii podwójnie ślepej próby (Walker et al, 2005) dotyczące stosowania doksycykliny w dawce 20 mg dwa razy dziennie nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą lek czynny i grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do rozwoju bakterii opornych na doksycyklinę lub wiele leków w próbkach stolca lub wydzieliny pochwowej. W odniesieniu do problemu ekspozycji bakterii na doksycyklinę w miejscu działania leku wnioskodawca przytoczył pewną liczbę publikacji, z których wynikało, że uzyskiwane stężenia leku o właściwościach przeciwbakteryjnych będą bardzo niskie, co przełoży się na bardzo niskie ryzyko presji opornościowej. Po podaniu doksycykliny 40 mg w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu najwyższe stężenia wydalonej doksycykliny wyniosą 0,03-0,16 mg/l dla wszystkich dróg eliminacji leku. Należy tu uwzględnić zjawisko wiązania się doksycykliny z białkami osocza krwi, tkanką naskórka i kałem, ponieważ po doustnym podaniu 40 mg doksycykliny działanie przeciwbakteryjne ma jedynie niezwiązana frakcja (10%) leku. Wnioskodawca przedstawił także wyniki 6 klinicznych badań porównawczych z placebo z udziałem ponad 400 pacjentów, które nie wykazały cech narastania oporności mikroflory układu pokarmowego (stolec), pochwy, skóry, śliny i płytek nazębnych w warunkach długotrwałego leczenia doksycykliną w dawce 40 mg/d przez okres od 6 do 18 miesięcy, co potwierdza wyniki badań farmakokinetycznych dotyczących ekspozycji w miejscu docelowego działania leku. Naukowo uzasadnionym wnioskiem z powyższych danych jest stwierdzenie, że wpływ doksycykliny w niskich dawkach na prawidłową fizjologiczną florę bakteryjną, w tym *E. coli* oraz szczepy enterokoków, gronkowców i paciorkowców praktycznie nie istnieje, a ryzyko wzrostu oporności jest nieistotne.

CHMP potwierdza, że dostępne wyniki badań i dane o farmakokinetyce wskazują, że stosowanie preparatu Oracea (doksycyklina 40 mg/d) wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem rozwoju oporności fizjologicznej flory bakteryjnej niż stosowanie doksycykliny w dawce 100 mg/d, i w związku z tym CHMP nie uznaje tej kwestii za poważne zastrzeżenie uniemożliwiające dopuszczenie tego produktu do obrotu. Istnieje jednak wyraźna potrzeba poszerzenia wiedzy na temat wpływu długotrwałego podawania niskich dawek doksycykliny na ekosystem gospodarza, w związku z czym wnioskodawca jest proszony o zobowiązanie się do przedstawienia dobrze przygotowanego protokołu klinicznego badania porejestacyjnego dotyczącego rozwoju oporności istotnych grup bakterii zasiedlających jelita i górne drogi oddechowe w celu zatwierdzenia oraz do przeprowadzenia takiego badania w ciągu 3 miesięcy od dopuszczenia produktu do obrotu. Wyniki badania należy przedstawić odpowiednim kompetentnym krajowym instytucjom w celu oceny. Wnioskodawca został także poproszony o uwzględnienie informacji dotyczącej tego problemu w punktach 4.4 i 5.1 charakterystyki produktu leczniczego.

CHMP uznał także istnienie trudności dotyczących odróżnienia podtypów trądziku różowatego, gdyż te same objawy występują w różnych podtypach, oraz stwierdził, że leczenie preparatem Oracea ma na celu opanowanie zmian grudkowych i krostkowych, a nie leczenie wszystkich objawów trądziku różowatego lub określonego podtypu choroby. CHMP był także zadowolony z otrzymanych wyjaśnień dotyczących kryterium wyłączenia z badania związanego z liczbą zmian guzkowatych, z uwagi na to, że proponowane wskazanie do stosowania nie dotyczy wpływu na zmiany guzkowate. W odniesieniu do rumienia CHMP uznał, iż pomimo braku dowodów na korzystny wpływ leczenia na rumień nie ma dowodów na występowanie jakiegokolwiek ryzyka nasilenia zmian rumieniowatych podczas stosowania preparatu Oracea. Co więcej CHMP wyraził pogląd, że chociaż nie wykazano skuteczności doksycykliny w dawce 40 mg/d u pacjentów z oczną postacią trądziku różowatego, dane z literatury przedmiotu w połączeniu z wynikami obu przedstawionych badań porównawczych z placebo wskazują na brak zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w tej podgrupie pacjentów. CHMP zaproponował wprowadzenie poprawki do punktu 4.4 charakterystyki produktu leczniczego służącej zmniejszeniu ryzyka niestosowania leku u osób z oczną postacią trądziku różowatego. CHMP uznał ponadto za istotne wyniki badania ankietowego, na które powoływał się wnioskodawca, pokazujące, że zmiany grudkowo-krostkowe są z łatwością rozpoznawane i oceniane przez lekarzy dermatologów zarówno w aspekcie jakościowym, jak i ilościowym, w związku z czym proponowane obecnie wskazanie jest klinicznie możliwe i praktyczne.

W zakończeniu CHMP uznaje skuteczność preparatu Oracea w odniesieniu do zwalczania grudkowo-krostkowych zmian skórnych u dorosłych pacjentów cierpiących na trądzik różowaty zajmujący twarz za wystarczająco udowodnioną. Szerokie doświadczenie kliniczne dotyczące długotrwałego stosowania doksycykliny w wyższych dawkach (100-200 mg/d) oraz potwierdzenie dobrej tolerancji preparatu Oracea i profilu bezpieczeństwa zbliżonego do placebo we wszystkich badaniach fazy III zostały uznane za wystarczające do odrzucenia obaw. Z drugiej strony przedstawione badania dotyczące braku ryzyka rozwoju oporności na ten antybiotyk w prawidłowym mikrośrodku nie zostały uznane za w pełni przekonujące ze względu na ograniczenia zastosowanej metodologii. Z tego względu CHMP wymagał od wnioskodawcy zobowiązania się do przeprowadzenia odpowiedniego badania porejestacyjnego służącego dalszej ocenie ryzyka rozwoju oporności mikroflory jelit i górnych dróg oddechowych u osób przyjmujących preparat Oracea przez dłuższy okres. Zakres i metodologia badania oraz kryteria oceny powinny odpowiadać podobnym badaniom, których wyniki zostały opublikowane, a protokół badania powinien zostać przesłany w celu zatwierdzenia do odpowiedniej kompetentnej instytucji w referencyjnym państwie członkowskim w ciągu trzech miesięcy od dopuszczenia leku do obrotu. Wnioskodawca powinien zakończyć badanie i złożyć sprawozdanie z badania w rozsądnym czasie (np. 2 lat) od wydania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. Wnioskodawca został również poproszony o wniesienie poprawek do charakterystyki produktu leczniczego preparatu Oracea w punktach 4.4 i 5.1 ze względu na brak doświadczeń w leczeniu pacjentów z oczną postacią trądziku różowatego, jak wynika z przyjętej zweryfikowanej informacji o produkcie.

Oceniając stosunek korzyści ze stosowania preparatu Oracea do ryzyka z tym związanego, wzięto pod uwagę obecną sytuację ograniczonych możliwości leczenia trądziku różowatego oraz to, że preparat Oracea ma być rozwiązaniem alternatywnym wobec międzynarodowych zbiorów wytycznych

zalecających stosowanie doksycykliny (lub innych tetracyklin) poza zatwierdzonymi wskazaniami w leczeniu trądziku różowatego, gdyż umożliwia zmniejszenie zagrożenia działaniami niepożądanymi. CHMP uważa zatem, że korzyści z dopuszczenia do sprzedaży leku do stosowania ogólnego, takiego jak Oracea, z przedstawionego wskazania są większe niż ryzyko potencjalnych szkodliwych działań wynikających z rozwoju oporności na lek i tym samym uznaje stosunek korzyści do ryzyka za korzystny.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że

- CHMP uznaje skuteczność preparatu Oracea w odniesieniu do zwalczania grudkowo-krostkowych zmian skórnych u dorosłych pacjentów cierpiących na trądzik różowaty zajmujący twarz za wystarczająco udowodnioną,

- CHMP uważa, że preparat Oracea jest dobrze tolerowany, oraz wyraża zadowolenie z przedstawionego profilu bezpieczeństwa stosowania leku w połączeniu ze zobowiązaniem do przeprowadzenia badania porejestacyjnego zgodnie z aneksem IV i modyfikacją charakterystyki produktu leczniczego zgodnie z aneksem III,

- CHMP uważa, że korzyści z dopuszczenia do sprzedaży leku do stosowania ogólnego, takiego jak Oracea, z przedstawionego wskazania są większe niż ryzyko potencjalnych szkodliwych działań wynikających z rozwoju oporności na lek i tym samym uznaje stosunek korzyści do ryzyka za korzystny,

CHMP zalecił udzielenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III dla preparatu Oracea. Warunki udzielenia pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu przedstawiono w aneksie IV.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 40 mg doksykliny (w postaci doksykliny jednowodnej).

Substancja pomocnicza: jedna kapsułka twarda zawiera 102 – 150 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu
Beżowe kapsułki, rozmiar nr 2, oznakowane “CGPI 40”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ORACEA przeznaczony jest do ograniczania zmian grudkowo-krostkowych u dorosłych pacjentów z trądzikiem różowatym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli oraz pacjenci w podeszłym wieku:

Dawka dzienna to 40 mg (1 kapsułka). Kapsułkę należy stosować rano, popijając odpowiednią ilością wody w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia oraz owrzodzenia przełyku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci powinni zostać zbadani po 6 tygodniach, a w przypadku braku działania leku, należy rozważyć zaprzestanie leczenia. W trakcie testów klinicznych kuracja trwała 16 tygodni. Po zaprzestaniu leczenia zmiany zwykle powracały w okresie 4-tygodniowej kontroli. Dlatego też zaleca się ponowną ocenę pacjentem po 4 tygodniach od zakończenia leczenia.

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Produkt leczniczy ORACEA należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów stosujących leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę (patrz punkt 4.4)

Dzieci i młodzież

Stosowanie doksykliny u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne tetracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niemowlęta i dzieci w wieku do 12 lat.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Pacjentom z rozpoznaniem lub podejrzeniem achlorhydrii lub pacjentom po operacji pomostowania omijającego lub wyłączającego dwunastnicę nie wolno przepisywać doksycykliny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

ORACEA zawiera doksycyklinę w postaci zapewniającej stężenie w osoczu poniżej progu przeciwbakteryjnego. Produktu ORACEA nie należy stosować w leczeniu zakażeń spowodowanych przez organizmy podatne (lub przypuszczalnie podatne) na doksycyklinę.

Tetracykliny w postaci stałej mogą spowodować podrażnienia oraz owrzodzenia przełyku. Aby uniknąć podrażnień przełyku i owrzodzeń, produkt należy przyjmować z odpowiednią ilością płynu (wody) (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy ORACEA należy połykać w pozycji pionowej siedzącej lub stojącej.

Chociaż w trakcie badań klinicznych produktu ORACEA nie zaobserwowano wzrostu oportunistycznych mikroorganizmów, takich jak drożdże, terapia przy użyciu tetracyklin w większych dawkach może spowodować wzrost mikroorganizmów, włącznie z grzybami, które nie są podatne na lek. Choć nie zaobserwowano tego w trakcie badań klinicznych leku ORACEA, użycie tetracyklin w większych dawkach może spowodować zwiększenie częstości występowania kandydozy pochwy. Produkt leczniczy ORACEA należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z wcześniejszą predyspozycją do wzrostu drożdżaków. W przypadku podejrzenia nadkażenia należy podjąć odpowiednie środki, włącznie z rozważeniem odstawienia produktu ORACEA.

Leczenie wyższymi dawkami tetracyklin związana jest z pojawieniem się opornych bakterii jelitowych, takich jak enterokoki i pałeczki jelitowe. Choć nie zostało to zaobserwowane w trakcie badań klinicznych z małymi dawkami doksycykliny (40 mg/dobę), nie można wykluczyć ryzyka powstania oporności mikroflory u pacjentów leczonych produktem ORACEA.

Stężenie doksycykliny we krwi pacjentów leczonych produktem ORACEA jest niższe niż u pacjentów stosujących konwencjonalne leki przeciwbakteryjne zawierające doksycyklinę. Niemniej jednak, w związku z brakiem danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania niższych dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, produkt ORACEA należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub pacjentów otrzymujących leki o możliwym działaniu toksycznym na wątrobę. Antyanaboliczne działanie tetracyklin może powodować zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. Dotychczasowe badania wskazują, że nie występuje to po użyciu doksycykliny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z miastenią, ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia ich stanu.

Wszyscy pacjenci przyjmujący doksycyklinę, w tym produkt ORACEA, powinni unikać nadmiaru światła słonecznego lub sztucznego światła ultrafioletowego w trakcie przyjmowania doksycykliny oraz przerwać terapię w przypadku wystąpienia fototoksyczności (np. wysypki skórnej itp.) Należy rozważyć stosowanie preparatów przeciwsłonecznych. Należy zaprzestać leczenia przy pierwszych oznakach nadwrażliwości na światło.

Podobnie, jak ogólnie w przypadku leków przeciwbakteryjnych, podczas stosowaniu doksycykliny istnieje ryzyko wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. W razie wystąpienia biegunki w trakcie leczenia produktem ORACEA, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy oraz podjąć odpowiednie leczenie. Może to oznaczać

odstawienie doksycykliny oraz rozpoczęcie swoistej terapii antybiotykowej. Nie należy w tej sytuacji stosować środków hamujących perystaltykę.

Produkt ORACEA nie powinien być stosowany u pacjentów z objawami ocznymi trądziku (takimi, jak trądzik różowaty oczny i (lub) zapalenie powiek/zapalenie gruczołów tarczowych), ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej populacji są ograniczone. Jeżeli objawy takie pojawiają się w trakcie leczenia, należy odstawić lek ORACEA, a pacjenta skierować do oftalmologa.

U ludzi, podawanie tetracyklin w okresie rozwoju uzębienia może spowodować trwałe zabarwienie zębów (żółto-szaro-brązowe). Reakcja ta jest bardziej typowa po długotrwałym używaniu leku, ale została również zaobserwowana podczas powtarzanych krótkotrwałych kuracji. Stwierdzono również niedorozwój szkliwa. Tak jak w przypadku innych tetracyklin, doksycyklina tworzy trwałe kompleksy z wapniem we wszystkich tkankach kościotwórczych. U wcześniaków otrzymujących tetracyklinę doustnie w dawkach 25 mg/kg co 6 godzin zaobserwowano spadek tempa wzrostu kości strzałkowej. Wykazano, że reakcja jest odwracalna po zaprzestaniu podawania leku.

W przypadku ciężkiej ostrej reakcji nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna), należy natychmiast przerwać leczenie produktem ORACEA oraz zastosować typowe środki doraźne (np. podanie leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów, leków sympatykomimetycznych, oraz, w razie konieczności, zastosować sztuczne oddychanie).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Poniższe zalecenia dotyczące możliwych interakcji pomiędzy doksycykliną a innymi lekami oparte są na doświadczeniach z większymi dawkami, ogólnie używanymi w przeciwbakteryjnych preparatach doksycykliny, niż w produkcie ORACEA. Niemniej jednak w chwili obecnej nie ma wystarczającej ilości danych, aby można było zapewnić, że interakcje zaobserwowane w przypadku większych dawek doksycykliny nie wystąpią w przypadku produktu ORACEA.

Interakcje mające wpływ na doksycyklinę:

Na wchłanianie doksycykliny z przewodu pokarmowego mogą mieć wpływ dwu- lub trójwartościowe jony, takie jak glin, cynk, wapń (występujące np. w mleku, nabiale i sokach zawierających wapń), magnez (występujący np. w związkach zobojętniających kwas) lub preparaty zawierające żelazo, węgiel aktywowany, cholestyramina, chelaty bizmutu i sukralfat. W związku z tym powyższe produkty żywnościowe lub lecznicze należy przyjmować po 2-3 godzinach od zastosowania doksycykliny.

Produkty lecznicze podwyższające pH soku żołądkowego mogą obniżać wchłanianie doksycykliny i powinny być przyjmowane co najmniej 2 godziny po doksycyklinie.

Chinapryl może obniżać wchłanianie doksycykliny ze względu na wysoką zawartość magnezu w tabletkach.

Ryfampicyna, barbiturany, karbamazepina, difenylohydantoina, prymidon, fenytoina i długotrwałe nadużywanie alkoholu mogą przyspieszać rozpad doksycykliny z powodu indukowania enzymów w wątrobie, obniżając tym samym jej okres półtrwania. Może to powodować podterapeutyczne stężenie doksycykliny.

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny powoduje obniżenie okresu półtrwania doksycykliny.

Interakcje mające wpływ na inne leki:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania:

Jeśli doksycyklina jest podawana krótko przed, w trakcie lub po kuracji izotretynoiną, istnieje możliwość wzajemnego wzmocnienia działania leków, powodującego odwracalny wzrost ciśnienia w jamie czaszki (rzekomy guz mózgu). Należy więc unikać jednoczesnego ich stosowania.

Bakteriostatyczne produkty lecznicze z doksycykliną włącznie mogą mieć wpływ na działanie bakteriobójcze penicyliny i antybiotyków beta-laktamowych. Nie zaleca się więc jednoczesnego stosowania doksycykliny i antybiotyków beta-laktamowych.

Inne interakcje:

Jednoczesne zastosowanie tetracyklin i metoksyfluranu może prowadzić do toksyczności nerek ze skutkiem śmiertelnym.

Wykazano, iż doksycyklina nasila działanie doustnych hipoglikemizujących środków przeciwcukrzycowych. W przypadku jednoczesnego stosowania, należy obserwować poziom glukozy we krwi, a w razie konieczności ograniczyć dawki sulfonilomocznika.

Wykazano, iż doksycyklina zmniejsza aktywność protrombiny w osoczu, wzmacniając tym samym działanie leków przeciwzakrzepowych pochodnych dikumarolu. W przypadku jednoczesnego stosowania z tymi środkami, należy obserwować parametry krzepnięcia, w tym INR, a w razie konieczności ograniczyć dawki leków przeciwzakrzepowych. Należy pamiętać o możliwości podwyższonego ryzyka krwawienia.

Tetracykliny stosowane równocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi w kilku wypadkach spowodowały krwawienie międzymiesiączkowe lub zająście w ciążę.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Podawanie tetracyklin u kobiet w ograniczonej liczbie ciąż nie wykazało dotychczas swoistych wad rozwojowych.

Podawanie tetracyklin w drugim i trzecim trymestrze spowodowało trwałe zabarwienie zębów mlecznych potomstwa. Dlatego też doksycyklina nie jest wskazana w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Niewielkie ilości tetracyklin przedostają się do mleka kobiecego podczas laktacji. Doksycyklina mogą być stosowane przez kobiety karmiące piersią tylko przez krótki czas. Długotrwałe stosowanie doksycykliny może spowodować znaczne wchłanianie przez karmione dziecko i jest niewskazane ze względu na teoretyczne ryzyko zabarwienia zębów i zmniejszenie tempa rozwoju kości.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Doksycyklina nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie głównych, kontrolowanych placebo badań klinicznych produktu ORACEA w leczeniu trądziku różowatego, 269 pacjentów otrzymywało przez 16 tygodni raz na dobę 40 mg ORACEA a 268 pacjentów - placebo. Niepożądane działania ze strony przewodu pokarmowego ogółem wystąpiły u większej liczby pacjentów przyjmujących ORACEA (13,4%), niż placebo (8,6%). Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami u pacjentów przyjmujących ORACEA, tj takimi, które wystąpiły u $\geq 3\%$ pacjentów przyjmujących ORACEA, a zarazem co najmniej o 1% więcej, niż u pacjentów przyjmujących placebo, było zapalenie nosa i gardła, biegunka i nadciśnienie.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane po podaniu produktu ORACEA w trakcie głównych badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo tj. takie, które wystąpiły o $\geq 1\%$ częściej u pacjentów przyjmujących ORACEA, niż u pacjentów przyjmujących placebo. Działania niepożądane zgłaszane dla całej grupy antybiotyków pochodnych tetracykliny wymieniono w poniższej tabeli. Posłużono się następującymi kategoriami częstości:

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/1\,000$

Działania niepożądane^a po podaniu leku ORACEA podczas zasadniczych, randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo w leczeniu trądziku różowatego:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często: Częstość $\geq 1/100$, $< 1/10$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła Zapalenie zatok Zakażenie grzybicze
Zaburzenia psychiczne	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy zatokowy
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból w nadbrzuszu Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból
Badania diagnostyczne	Podwyższona AspAT Podwyższone ciśnienie krwi Podwyższone stężenie LDH we krwi Podwyższone stężenie glukozy we krwi

^a Określone jako zdarzenia niepożądane, dla których częstość w grupie otrzymującej ORACEA była wyższa niż w grupie placebo (o co najmniej 1%)

U pacjentów przyjmujących tetracykliny zaobserwowano następujące działania niepożądane:-

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo rzadko: zakażenie drożdżakowe odbytowo-płciowe

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość, neutropenia, eozynofilia

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości włącznie z reakcją anafilaktyczną

Stwierdzono również: plamica rzekomoanafilaktyczna

Zaburzenia endokrynologiczne:

Bardzo rzadko: podczas długotrwałego stosowania tetracyklin zgłaszano brązowo-czarne mikroskopijne zabarwienia tkanki tarczycowej. Czynność tarczycy pozostała prawidłowa.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

Bardzo rzadko: wypukłe ciemiączko u niemowląt

Leczenie powinno zostać przerwane, jeżeli pojawią się objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Objawy te znikają szybko po odstawieniu leku.

Zaburzenia serca:

Rzadko: zapalenie osierdzia

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: nudności, wymioty, biegunka, jadłowstręt

Bardzo rzadko: zapalenie języka, dysfagia, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy. Zapalenie przełyku i owrzodzenie przełyku najczęściej zgłaszano u pacjentów przyjmujących sól - hykalan, w postaci kapsułek. Większość z tych pacjentów przyjmowała lek tuż przed położeniem się do łóżka.

Zaburzenia wątroby:

Rzadko: działanie toksyczne na wątrobę

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: wysypki grudkowo-plamkowe i rumieniowate, nadwrażliwość skóry na światło, pokrzywka

Bardzo rzadko: zapalenie skóry złuszczone, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo rzadko: zaostrzenie toczenia rumieniowatego układowego

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: podwyższone stężenie mocznika we krwi.

Działania niepożądane typowe dla leków z grupy tetracyklin są mniej prawdopodobne podczas stosowania produktu leczniczego ORCEA, z powodu ograniczonego dawkowania i związanych z tym względnie niskich stężeń w osoczu. Niemniej jednak klinicysta powinien zawsze mieć na uwadze możliwość wystąpienia działań niepożądanych i powinien odpowiednio monitorować pacjentów.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Dotychczas nie opisano przypadku istotnej ostrej toksyczności po jednorazowym doustnym przyjęciu wielokrotności leczniczej dawki doksycykliny. Jednak w przypadku przedawkowania istnieje ryzyko uszkodzenia miększu wątroby i nerek oraz zapalenia trzustki.

Leczenie:

Zazwyczaj stosowana dawka leku ORACEA jest o ponad połowę mniejsza od zwykłej dawki doksycykliny stosowanej w terapii przeciwbakteryjnej. Klinicyści powinni więc pamiętać, że w wielu przypadkach przedawkowanie może prowadzić do powstania stężenia doksycykliny we krwi w zakresie terapeutycznym leczenia przeciwbakteryjnego, dla którego istnieje wiele danych, potwierdzających bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego. W takich przypadkach zaleca się obserwację. W przypadku znacznego przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie doksycykliny oraz zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

Wchłanianie jelitowe doksycykliny należy zmniejszyć poprzez podanie leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających sole magnezu lub wapnia, w celu wytworzenia niewchłanianych kompleksów chelatowych z doksycykliną. Należy rozważyć płukanie żołądka.

Dializa nie zmienia okresu półtrwania doksycykliny w surowicy, nie przyniesie więc korzyści w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwbakteryjne działające ogólnoustrojowo; tetracykliny.
Kod ATC: J01AA02.

Mechanizm działania: Patofizjologia zapalnych zmian grudek i krostek w trądziku różowatym jest, po części, procesem, w którym pośredniczą neutrofile. Wykazano, iż doksycyklina hamuje aktywność neutrofilów oraz kilka reakcji prozapalnych łącznie z reakcjami związanymi z fosfolipazą A₂, endogennym tlenkiem azotu oraz interleukiną 6. Znaczenie kliniczne tych ustaleń nie jest do tej pory znane.

Stężenie doksycykliny w osoczu po przyjęciu określonej dawki produktu ORACEA jest o wiele niższe niż konieczne dla zahamowania mikroorganizmów zwykle związanych z chorobami bakteryjnymi.

W badaniach mikrobiologicznych *in vivo* przy podobnym narażeniu na działanie substancji czynnych przez 6 do 18 miesięcy nie zaobserwowano żadnego wpływu na dominującą florę bakteryjną pobraną z jamy ustnej, skóry, przewodu pokarmowego oraz pochwy. Niemniej jednak, nie można wykluczyć, iż długotrwałe stosowanie leku ORACEA może prowadzić do wystąpienia opornych bakterii, takich jak pałeczki jelitowe lub enterokoki, jak również do wzbogacenia genów oporności.

Produkt leczniczy ORACEA był oceniany w dwóch zasadniczych, randomizowanych, 16-tygodniowych, badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 537 pacjentów z trądzikiem różowatym (10 do 40 grudek i krost oraz dwa lub mniej guzki). W obu badaniach średnie obniżenie łącznej liczby zmian zapalnych było znacząco większe w grupie leku ORACEA niż w grupie placebo:

Średnia zmiana ogólnej liczby zmian zapalnych od wartości wyjściowej do 16. tygodnia:

	Badanie 1		Badanie 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Średnia zmiana (odchylenie standardowe) od wartości wyjściowej	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Średnia różnica pomiędzy grupami (95% przedział ufności)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
Wartość p ^a	0,0001		< 0,0001	

^a Wartość p dla różnicy leczenia w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia (ANOVA)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Doksycyklina jest niemal w całości wchłaniana po podaniu doustnym. Po podaniu doustnym produktu ORACEA średnie szczytowe stężenia w osoczu wynosiły 510 ng/ml po podaniu pojedynczej dawki oraz 600 ng/ml w stanie stacjonarnym (Dzień 7). Szczytowe stężenia w osoczu były zwykle osiągane po 2 - 3 godzinach po podaniu. Zastosowanie wraz z bogatym w tłuszcze i białka posiłkiem,

zawierającym produkty nabiałowe, obniżało dostępność biologiczną (AUC) doksycykliny z produktu leczniczego ORACEA o około 20% a maksymalne stężenie w osoczu o 43%.

Dystrybucja, metabolizm i wydalanie:

Doksycyklina w ponad 90% wiąże się z białkami osocza i posiada objętość dystrybucji 50 l. Główna droga przemian metabolicznych doksycykliny nie została jeszcze poznana, ale induktory enzymów zmniejszają okres półtrwania doksycykliny.

Doksycyklina wydalana jest z moczem i kałem jako niezmieniona substancja czynna. Można założyć, że od 40 do 60% podanej dawki jest wydalane z moczem w ciągu 92 godzin, a około 30% z kałem. Końcowy okres półtrwania doksycykliny po podaniu leku ORACEA wynosił około 21 godz. po podaniu pojedynczej dawki i około 23 godzin w stanie stacjonarnym.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów:

Okres półtrwania doksycykliny nie jest znacząco zmieniony u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Doksycyklina nie jest w znaczącym stopniu usuwana w trakcie hemodializy.

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki doksycykliny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie.

Do działań niepożądanych obserwowanych po podaniu wielokrotnym podczas badań na zwierzętach należy przebarwienie tarczycy i zwyrodnienie kanalików nerkowych. Działania te zaobserwowano przy stężeniu 1,5-2 razy wyższym niż obserwowane u ludzi po podaniu proponowanych dawek produktu ORACEA. Wartość kliniczna tych informacji pozostaje nieznana.

Doksycyklina nie wywiera działania mutagennego żadnych brak jest przekonujących dowodów działania klastogennego. W badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach obserwowano u samiec wzrost nowotworów niezłośliwych gruczołu sutkowego (gruczołakowłókniak), macicy (polip) oraz tarczycy (gruczołak komórek C).

Dawki doksycykliny 50 mg/kg/dobę powodowały u szczurów spadek prędkości spermy w linii prostej, ale nie wpływały na płodność samców ani samic, ani też na morfologię spermy. Przy tej dawce, ekspozycja ogólnoustrojowa w przypadku szczurów jest prawdopodobnie około 4 razy większa niż w przypadku ludzi, stosujących zalecane dawki produktu ORACEA. W przypadku stosowania dawek większych niż 50 mg/kg/dobę obserwowano u szczurów negatywny wpływ na płodność i zdolności rozrodcze. Badanie toksyczności około- i poporodowej na szczurach nie wykryło żadnego znaczącego wpływu w przypadku stosowania dawek istotnych z terapeutycznego punktu widzenia. Wiadomo, iż doksycyklina przenika przez łożysko, a dane z piśmiennictwa wykazują, że tetracykliny mogą wywierać działanie toksyczne na rozwijający się płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powłoka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czarny

Żelaza tlenek czerwony

Żelaza tlenek żółty

Tytanu dwutlenek

Tusze do nadruków

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny
Indygotyny lak glinowy
Czerwieni Allura AC lak glinowy
Błękitu brylantowego lak glinowy
Żółcieni D & C nr 10 lak glinowy
Opacode czarny S-1-8115
Opacode czarny S-1-8114

Zawartość kapsułki

Hypromeloza
Kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1)
Trietylu cytrynian
Talk
Opadry beżowy YS-1-17274-A (hypromeloza 3cP/6cP, tytanu dwutlenek, makrogol 400, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony, polisorb 80)
Sfery cukrowe (skrobia kukurydziana, sacharoza)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z aluminium/PCW/Aclar

Wielkość opakowania: 56 tabletek w 4 blisterach po 14 szt.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

B. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Doksycyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna kapsułka zawiera 40 mg doksycykliny (w postaci doksycykliny jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sacharozę
Dodatkowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 twardych kapsułek o zróżnicowanym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Połąknąć w całości, nie rozgryzać ani nie rozgniatać. Popić wodą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Numer serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ALUMINIUM/PCV/ACLAR

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Doksycyklina

2. NAZWA I ADRES PODMIOTU POSIADAJĄCEGO ZEZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Numer serii:

5. INNE

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

C. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJE DLA UŻYTKOWNIKA

ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Doksycyklina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ORACEA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ORACEA
3. Jak stosować lek ORACEA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ORACEA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ORACEA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ORACEA jest lekiem przeznaczonym do stosowania u osób dorosłych w celu zmniejszenia przyszczy lub czerwonych krost powodowanych przez chorobę zwaną trądzikiem różowatym.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ORACEA

Kiedy nie stosować leku ORACEA

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek lek z grupy tetracyklin, w tym na doksycyklinę i minocyklinę lub na którykolwiek z pozostałych składników leku ORACEA (patrz punkt 6.);
- jeśli pacjentka jest w ciąży powyżej 4. miesiąca, nie powinna stosować leku ORACEA, ponieważ może on spowodować uszkodzenia płodu. Jeśli pacjentka w trakcie przyjmowania leku ORACEA podejrzewa lub stwierdziła, że jest w ciąży, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem;
- jeśli pacjent cierpi na bezkwaśność żołądka (achlorhydrię) lub został poddany operacji górnej części jelita (zwanej dwunastnicą).

Leku ORACEA nie wolno podawać noworodkom ani dzieciom do lat 12, ponieważ może to spowodować trwałe zabarwienie zębów lub zaburzenia w rozwoju zębów.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek ORACEA

Należy poinformować lekarza

- w przypadku choroby wątroby,
- w przypadku znanej skłonności do zakażeń drożdżakami lub obecnego zakażenia drożdżakowego bądź grzybiczego jamy ustnej lub pochwy,
- w przypadku choroby mięśni zwanej miastenią,
- w przypadku zapaleniu okrężnicy,
- w przypadku podrażnienia lub owrzodzenia przełyku,
- w przypadku trądziku różowatego obejmującego okolice oczu,
- w przypadku wystawianiu skóry na działanie światła słonecznego lub lamp opalających, ponieważ u osób stosujących doksycyklinę może wystąpić nasilone opalanie. W razie narażenia

skóry na światło słoneczne lub lamp opalających należy brać pod uwagę stosowanie kremów ochronnych z filtrem UV, aby zmniejszyć ryzyko oparzenia słonecznego, oraz odstawić lek ORACEA w przypadku nasilonej opalenizny..

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lek ORACEA i pewne inne leki mogą nie działać prawidłowo w przypadku jednoczesnego stosowania. Należy poinformować lekarza o lekach, które pacjent stosuje obecnie lub zamierza stosować równocześnie z lekiem ORACEA.

- leku ORACEA nie należy stosować równocześnie z lekami zawierającymi izotretynoinę, z powodu ryzyka zwiększonego ciśnienia w mózgu. Izotretynoina przepisywana jest pacjentom z ciężkimi przypadkami trądziku.
- W ciągu 2-3 godzin po zażyciu leku ORACEA nie należy stosować związków zobojętniających kwas żołądkowy, preparatów wielowitaminowych ani innych produktów zawierających wapń (takich jak mleko i produkty mleczne oraz soków owocowych zawierających wapń), glin, magnez (włącznie z tabletkami chinaprylu stosowanymi przy nadciśnieniu), żelazo, bizmut lub kolestyraminę, węgiel aktywowany i sukralfat. Leki te mogą w przypadku jednoczesnego stosowania obniżyć skuteczność leku ORACEA.
- Inne leki na owrzodzenie żołądka lub zgagę również mogą obniżyć skuteczność leku ORACEA i nie powinny być stosowane wcześniej niż 2 godziny po zażyciu leku ORACEA.
- Jeżeli pacjent stosuje leki „rozrzedzające krew”, może być konieczna zmiana dawki leku przez lekarza.
- Jeżeli pacjent stosuje określone leki przeciwcukrzycowe, lekarz może sprawdzić, czy nie jest konieczna zmiana ich dawkowania.
- Możliwe jest, że lek ORACEA obniża skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, prowadząc do zajścia w ciążę.
- Lek ORACEA może obniżyć skuteczność niektórych antybiotyków, w tym penicyliny.
- Stosowanie barbituratów (leków nasennych lub krótko działających środków przeciwbólowych), ryfampicyny (gruźlica), karbamazepiny (padaczka), difenylohydantoiny i fenytoiny (napady padaczkowe), prymidonu (lek przeciwpadaczkowy) lub cyklosporyny (przeszczepy narządów) może skrócić czas aktywności leku ORACEA w organizmie pacjenta.
- Stosowanie leku ORACEA z metoksyfluranem, lekiem o ogólnym działaniu znieczulającym, może spowodować ciężkie uszkodzenia nerek.

Stosowanie leku ORACEA z jedzeniem i piciem

Kapsułkę leku ORACEA należy popić odpowiednią ilością wody w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia oraz owrzodzenia gardła i przełyku.

Nie należy równolegle z lekiem ORACEA spożywać mleka ani produktów mlecznych, ponieważ zawierają one wapń, który może obniżyć skuteczność leku ORACEA. Należy odczekać 2 do 3 godzin po zastosowaniu dziennej dawki leku ORACEA przed spożyciem produktów mlecznych.

Ciąża i karmienie piersią

Leku ORACEA nie wolno stosować *podczas ciąży, ponieważ może to spowodować trwale zabarwienie zębów u dziecka.*

Leku ORACEA nie wolno stosować przez dłuższy czas w okresie karmienia piersią, ponieważ może to spowodować zabarwienia zębów i zmniejszenie tempa rozwoju kości u karmionego dziecka.

Przez zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek ORACEA nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Ważne informacje o niektórych składnikach leku ORACEA

Lek ORACEA zawiera cukier (sacharozę). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku..

3. JAK STOSOWAĆ LEK ORACEA

Zawsze należy stosować lek ORACEA dokładnie według zaleceń lekarza. W razie jakichkolwiek pytań, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy stosować jedną kapsułkę leku ORACEA codziennie rano. Połknąć ją w całości, nie rozgryzając.

Lek ORACEA należy popić pełną szklanką wody, w pozycji siedzącej lub stojącej, aby uniknąć podrażnienia gardła.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ORACEA

W wypadku przedawkowania leku ORACEA istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby, nerek oraz trzustki.

Jeżeli pacjent zastosował większą ilość kapsułek leku ORACEA niż należy, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku ORACEA

Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia zapomnianej kapsułki.

Przerwanie stosowania leku ORACEA

Należy kontynuować stosowanie leku ORACEA do czasu określonego przez lekarza.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek ORACEA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Często występujące działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują często (u 1 do 10 na 100 pacjentów) w trakcie leczenia lekiem ORACEA:

- Zapalenie nosa i gardła
- Zapalenie zatok
- Infekcje grzybicze
- Zaburzenia lękowe
- Ból głowy zatokowy
- Wysokie lub podwyższone ciśnienie krwi
- Biegunka
- Ból w górnej części brzucha
- Suchość jamy ustnej
- Ból pleców
- Ból
- Zmiany w niektórych badaniach krwi (ilość glukozy we krwi lub próby czynnościowe wątroby).

Rzadko występujące działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują rzadko (u 1 do 10 na 10 000 pacjentów) w trakcie leczenia lekami z tej samej grupy co ORACEA (tetracykliny):

- Reakcje uczuleniowe (nadwrażliwości) na całym ciele*
- Zmiana liczby lub typu poszczególnych krwinek
- Zwiększone ciśnienie w mózgu
- Zapalenie błony osierdziowej
- Nudności, wymioty, jadłowstręt
- Uszkodzenia wątroby
- Wysypka lub pokrzywka
- Nieprawidłowe reakcje skóry na światło słoneczne
- Podwyższone stężenie mocznika we krwi

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występują bardzo rzadko (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) w trakcie leczenia lekami z tej samej grupy co ORACEA (tetracykliny):

- Reakcje uczuleniowe powodujące opuchliznę oczu, warg lub języka*
- Infekcje drożdżakowe w okolicach odbytu i narządów płciowych
- Uszkodzenia czerwonych krwinek (niedokrwistość hemolityczna)
- Zapalenie języka
- Utrudnione przełykanie
- Zapalenie jelit
- Zapalenie lub owrzodzenie przełyku
- Zapalenie skóry powodujące łuszczenie
- Osłabienie systemu immunologicznego znane jako toczeń rumieniowaty układowy (SLE)

* Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli pacjent zauważy działania niepożądane takie jak obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, trudności w oddychaniu, mrowienie lub swędzenie skóry i oczu czy też przyspieszone bicie serca (palpitacje) oraz tendencja do omdlenia. Działania te mogą być objawami ciężkiej reakcji uczuleniowej (nadwrażliwości).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ORACEA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ORACEA po terminie ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na blistrze po nr serii. Termin ważności oznacza ostatni dzień miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ORACEA

Substancją czynną leku jest doksycyklina. Jedna kapsułka zawiera 40 mg doksycykliny (w postaci doksycykliny jednowodnej).

Pozostałe składniki to:

hypromeloza, kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1), trietylu cytrynian, talk, opadry beżowy YS-1-17274-A (hypromeloza 3cP/6cP, tytanu dwutlenek, makrogol 400, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony, polisorbat 80), sfery cukrowe (skrobia kukurydziana, sacharoza)

Powłoka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czarny , żelaza tlenek czerwony , żelaza tlenek żółty, tytanu dwutlenek

Tusze do nadruków: szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny ,indygotyny lak glinowy czerwieni Allura AC lak glinowy, błękitu brylantowego lak glinowy, żółcieni D & C nr 10 lak glinowy, Opacode czarny S-1-8115, Opacode czarny S-1-8114

Jak wygląda ORACEA i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu
Beżowe kapsułki, rozmiar nr 2, oznakowane “CGPI 40”.
Każde opakowanie zawiera 56 kapsułek

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Wytwórcem odpowiedzialnym za serię jest:

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

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

SE - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
UK - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
DE - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
IE - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
AT - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
FI - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
LU - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
NL - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
IT - ORACEA 40 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Data zatwierdzenia ulotki:

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

W gestii kompetentnych władz w poszczególnych państwach, koordynowanych przez referencyjne państwo członkowskie, leży zapewnienie, że podmioty posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dopełnią następujących warunków:

Wnioskodawca powinien przeprowadzić mikrobiologiczne badanie porejestacyjne służące dalszej ocenie ryzyka rozwoju oporności mikroflory jelit i górnych dróg oddechowych u osób przyjmujących preparat Oracea przez dłuższy okres i zobowiązać się do złożenia protokołu badania w ciągu trzech miesięcy od dopuszczenia leku do obrotu. Zakres i metodologia badania oraz kryteria oceny powinny odpowiadać podobnym badaniom, których wyniki zostały opublikowane. Wnioskodawca powinien także zakończyć badanie i złożyć sprawozdanie z badania w rozsądnym czasie (np. 2 lat) od wydania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.