

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIREA COMERCIALĂ, FORMA FARMACEUTICĂ,
CONCENTRAȚIA, CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI,
SOLICITANTUL(ȚII) ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru</u>	<u>Detinătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Denumire atribuită</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Austria		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA	40 mg	Capsule cu eliberare modificată	Orală
Finlanda		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA	40 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Germania		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA	40 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Irlanda		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA ¹	40 mg	Capsule cu eliberare modificată	Orală
Italia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA	40 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Luxemburg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA	40 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Olanda		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA ²	40 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală

¹ Aprobarea denumirii comerciale este în curs

² Aprobarea denumirii comerciale este în curs

Suedia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA	40 mg	Capsule cu eliberare modificată	Orală
Marea Britanie		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Germania	ORACEA	40 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU ORACEA

Acneea rozacee este o afecțiune cutanată cronică bine cunoscută, caracterizată adesea prin remisii și exacerbări, ce afectează în primul rând fața pacientului, provocând probleme de ordin psihologic, pe lângă disconfortul fizic. Tratamentul pentru acneea rozacee are ca obiectiv principal reducerea leziunilor papulo-pustuloase, în timp ce eritemul și telangiectaziile sunt dificil de tratat. Singurele tratamente autorizate în momentul de față în UE sunt terapiile topice pe bază de acid azelaic și metronidazol, care presupun administrarea de două ori pe zi și care dau naștere la evenimente locale adverse, cum ar fi iritarea pielii și agravarea acneei rozacee. Doxyciclina a fost folosită timp de peste 25 de ani într-o gamă largă de aplicații, în general sub forma unei doze zilnice de 100-200 mg, pentru tratarea mai multor boli infecțioase, având un profil de siguranță bine documentat. Conform mai multor orientări internaționale, doxyciclina este recomandată pentru tratamentul acneei rozacee, dar aprobarea necesară este prezentă doar în câteva țări din spațiul UE; prin urmare prescrierea doxyciclinei în afara indicației ei principale se realizează pe scară largă pentru tratamentele clinice de lungă durată (putând ajunge chiar la câteva luni sau ani) pentru *acneea vulgaris*, cu doze zilnice de obicei mai mari (100 mg), față de doza propusă pentru Oracea (40 mg zilnic). Aceasta poate duce la apariția de reacții adverse, cum ar fi dezvoltarea rezistenței microflorei comensale. Prin urmare, prezenta cerere pentru Oracea (comprimate de doxyciclină de 40 mg) nu este pentru o entitate chimică nouă, ci se dorește a deveni o formulă pentru o singură administrare orală zilnică care ar asigura o concentrație plasmatică constantă la nivel antiinflamator, dar nu și la nivel antimicrobian.

Procedura a fost înaintată către CHMP, care a ridicat mai multe probleme în „Lista de întrebări” și în documentul ulterior, „Lista cu probleme nerezolvate”, care au fost înaintate solicitantului.

CHMP consideră că siguranța doxyciclinei (doză zilnică de 100-200 mg) a fost stabilită de-a lungul a zeci de ani de întrebuințare clinică, oferind asigurări pentru tolerabilitatea unei doze inferioare de Oracea. Studiile clinice efectuate au indicat lipsa unor efecte secundare grave legate de tratament, iar tolerabilitatea nu pare a fi afectată de sexul, vârsta sau gravitatea bolii pacientului. Față de dozele superioare, antimicrobiene de doxyciclină care ar putea conduce la instalarea rezistenței și la supraproducerea de microorganisme oportuniste, experiența studiilor clinice pe termen lung cu o doză zilnică de doxyciclină de 40 mg, au confirmat o bună tolerabilitate a doxyciclinei în această doză în tratamentele prelungite. Experiențele din perioada ulterioară introducerii pe piață nu au scos la iveală alte probleme de siguranță. Per total se estimează că au fost eliberate peste 400 000 de rețete pentru Oracea din momentul autorizării în farmaciile americane până în noiembrie 2007, iar în perioada ulterioară introducerii pe piață nu au fost identificate probleme de siguranță.

În ceea ce privește eficacitatea, solicitantul a demonstrat eficacitatea clinică a Oracea în monoterapie în ceea ce privește reducerea numărului de leziuni papulo-pustuloase prin intermediul a două studii independente, de fază III, dublu-oarbe, randomizate, controlate de placebo care au inclus peste 530 de pacienți. Ambele studii au evidențiat superioritatea produsului Oracea față de placebo. Din moment ce nu au fost efectuate studii oficiale referitoare la raportul dintre doză și răspuns, au fost analizate datele din faza III în vederea stabilirii unei relații între doză și eficacitate. Solicitantul a concluzionat că dozele (în mg/kg) superioare au condus la concentrații plasmatice mai mari, dar nu au dus la o eficacitate clinică îmbunătățită și că doza antiinflamatoare de doxyciclină (formula de 40 mg) conferă o eficacitate antiinflamatoare maximă în tratarea acneei rozacee. În plus, rezultatele preliminare

ale studiului ce compară Oracea (doxiciclină de 40 mg) cu doza zilnică de 100 mg doxiciclină, ambele în combinație cu metronidazol topic, sprijină ipoteza de non-inferioritate a regimului de dozare a Oracea. Cu condiția ca indicația propusă să reflecte parametrii primari ai studiilor centrale, după cum este sugerat în momentul de față, CHMP consideră că eficacitatea va fi demonstrată suficient în cadrul populațiilor studiate în prezent în studiile de fază 3 propuse.

La problema că nu a fost efectuat niciun studiu comparativ, solicitantul a răspuns argumentând că nu fost solicitată efectuarea unui studiu clinic controlat pe baza unui comparator activ, cum ar fi doxiciclina sistemică, din moment ce programul de dezvoltare respecta prevederile ICH CPMP/ICH/291/95 și CPMP/ICH/135/95, care nu solicită un comparator activ, și cu Ghidul E10 privind selecția grupului de control în testele clinice (CPMP/ICH/364/96), ce sprijină utilizarea grupului de control placebo ca fiind designul cel mai potrivit atunci când este fezabil din punct de vedere etic și practic. Solicitantul a considerat că studiile privind alte tratamente active nu sunt practice sau garantate, în cazul Oracea. În plus, există o lipsă de comparatori bine caracterizați, din moment ce foarte puține țări din UE dețin o indicație aprobată pentru doxiciclină (100 mg zilnic) pentru tratamentul acneei rozacee, iar studiul a două medicamente neaprobate încă (100 mg doxiciclină și Oracea) în același studiu clinic ar reprezenta o provocare suplimentară. Totuși, au fost efectuate studii pentru evaluarea eficacității și siguranței Oracea împreună cu alte tratamente active, cum ar fi metronidazolul, indicând faptul că Oracea, folosit în asocieră cu metronidazolul, este mult superior metronidazolului administrat în monoterapie, și că nu există vreo diferență în eficacitatea unei doze de doxiciclină superioare, față de una inferioară. CHMP este de acord cu orientările ICH, specificând că un comparator activ nu este necesar, dacă, din rațiuni etice și practice, este posibilă folosirea de placebo în grupul de control. Indicația privind acneea rozacee, conform definiției criteriului de incluziune în studiu, este considerată ca respectând aceste criterii. Prin urmare, CHMP a luat în calcul eficacitatea clinică a Oracea ca fiind suficient demonstrată în cele 2 studii de fază III controlate de placebo, iar problema fiind rezolvată.

În ceea ce privește riscul inducerii rezistenței, solicitantul a furnizat date prelevate din mai multe studii, demonstrând că doza de 100 mg doxiciclină conduce la apariția evidentă a unor tulpini rezistente la nivelul microflorei orale și intestinale. Șase studii au dezbătut problema apariției acestora în cazul unei doze reduse de doxiciclină (40 mg zilnic), concentrându-se pe efectele asupra microflorei intestinale, pe microflora subgingivală și salivă, precum și pe flora cutanată. Un studiu dublu-orb, controlat de placebo, efectuat de Walker et al, 2005, studiind efectul dozei de 20 mg doxiciclină nu a arătat nicio diferență relevantă din punct de vedere statistic între grupul activ și cel placebo în ceea ce privește apariția bacteriilor rezistente la mai multe medicamente sau rezistente la doxiciclină – în probele de scaun sau vaginale. În ceea ce privește zona țintă de expunere a bacteriei la doxiciclină, solicitantul a făcut referire la câteva publicații care specifică faptul că concentrațiile rezultate de medicamente active antibacteriene vor fi foarte scăzute, conducând la un risc foarte scăzut de dezvoltare a rezistenței. Ca urmare a administrării unei doze de 40 mg, conținând o formulă modificată de eliberare a doxiciclinei, concentrațiile maxime excretate de doxiciclină se vor încadra în intervalul 0,03 – 0,16 mg/L pentru toate mecanismele de excreție. Legarea doxiciclinei de proteinele plasmatică, țesutul epidermic și scaun trebuie luată în considerare, din moment ce numai fracția liberă a doxiciclinei (10%) este activă din punct de vedere antibacterian după administrarea orală a 40 mg de doxiciclină. Solicitantul a prezentat, de asemenea, datele a șase studii controlate de placebo, realizate pe mai mult de 400 de pacienți, care nu au evidențiat nicio dovadă de dezvoltare a rezistenței florei microbiene aparținând tubului gastrointestinal (scaun), vagin, piele, salivă sau placă dentară după tratamentul de lungă durată cu doxiciclină 40 mg/zi, timp de 6-18 luni, rezultatele fiind compatibile cu

investigațiile farmacocinetice asupra expunerii zonei țintă. Pe baza acestor concluzii, ar fi viabil din punct de vedere științific, să tragem concluzia că efectul unei doze reduse de doxiciclină asupra florei normale locale, incluzând aici *E coli*, enterococi, stafilococi și streptococi, este aproape inexistent, și că riscul de dezvoltare a rezistenței este neglijabil.

CHMP recunoaște faptul că studiile disponibile și datele de farmacocinetică evidențiază că Oracea (40 mg doxiciclină zilnic) prezintă o probabilitate mai redusă de inducere a unei rezistențe la nivelul micromediului normal față de 100 mg doxiciclină zilnic, și prin urmare nu consideră că acest aspect reprezintă o obiecție majoră ce ar putea duce la împiedicarea aprobării produsului. Totuși, este de dorit o cunoaștere aprofundată a efectelor ecologice în condițiile administrării pe termen lung a unei doze scăzute de doxiciclină, iar solicitantului i s-a cerut să se angajeze să prezinte un protocol de studiu pentru un studiu clinic bine realizat conceput pentru perioada ulterioară introducerii pe piață care să analizeze apariția rezistenței în grupuri bacteriene relevante de la nivelul tubului intestinal și tractului respirator superior pentru validarea și realizarea studiului la 3 luni după aprobare. Datele scoase la iveală de studiu ar trebui să fie transmise autorităților naționale competente relevante în vederea analizării lor. Solicitantul trebuie, de asemenea, să menționeze informațiile privind această chestiune în secțiunile 4.4 și 5.1 ale rezumatului caracteristicilor produsului.

În cele din urmă, CHMP recunoaște, de asemenea, dificultatea împărțirii acneei rozacee în mai multe subgrupuri întrucât simptomele nu respectă criteriile de separație a subtipurilor și admite că obiectivul Oracea este de a trata papule și pustule, și nu tratamentul acneei rozacee per global ori tratamentul unui anumit subtip. CHMP s-a declarat satisfăcut cu explicația privind criteriul de excludere a numerelor nodulilor, din moment ce nu este specificat vreun efect asupra nodulilor în indicația propusă. În ceea ce privește eritemul, CHMP consideră, în ciuda unor dovezi reale asupra efectului pozitiv asupra eritemului, nu există indicat vreun risc de înrăutățire al acestei boli în timpul terapiei cu Oracea. Mai mult, CHMP consideră că deși eficacitatea dozei zilnice de 40 mg doxiciclină nu a fost demonstrată la pacienții cu acnee rozacee oculară, datele din literatura de specialitate și rezultatele celor două studii controlate de placebo nu indică probleme deosebite în materie de siguranță pentru acest subgrup. CHMP a propus modificarea secțiunii 4.4 din rezumatul caracteristicilor produsului pentru a minimaliza riscul neimpunerii tratamentului la pacienții cu acnee rozacee oculară. De asemenea, CHMP consideră că studiul menționat de solicitant, demonstrând că leziunile papulo-pustuloase sunt imediat diagnosticate și recunoscute de dermatologi, asigurând o cuantificare calitativă și cantitativă a situației, este relevant și prin urmare, indicația propusă în momentul de față este considerată ca fiind aplicabilă și practică din punct de vedere clinic.

În concluzie, CHMP consideră că eficacitatea produsului Oracea pentru reducerea leziunilor papulo-pustuloase la pacienții adulți cu acnee rozacee facială este demonstrată suficient. Experiența clinică îndelungată a tratamentului pe termen lung cu doxiciclină în doze mari (100-200 mg administrate zilnic), precum și faptul că toate studiile de fază III indică faptul că Oracea este bine tolerat și evidențiază un profil de siguranță comparabil cu cel al grupului placebo, vine ca o confirmare a concluziilor anterior formulate. Totuși, studiile prezentate legate de absența riscului în cazul selectării rezistenței la antibiotice în cadrul microflorei normale nu au fost considerate concludente datorită limitării metodelor folosite. Ca o consecință, CHMP a solicitat un angajament din partea solicitantului pentru efectuarea unui studiu în perioada ulterioară introducerii pe piață care are ca scop elucidarea riscului de urgență a rezistenței la nivelul microflorei intestinale și respiratorii superioare asociat tratamentului pe termen lung cu Oracea. Obiectivul, designul și parametrii studiului trebuie să corespundă unor studii similare publicate în literatura de specialitate, iar protocolul studiului trebuie validat și trimis către autoritatea națională competentă a statului membru de referință în termen de trei luni de la aprobare. Solicitantul trebuie să finalizeze studiul și să elaboreze

un raport într-o perioadă rezonabilă de timp (de exemplu, 2 ani) de la data aprobării. Solicitantul i s-a cerut, de asemenea, revizuirea rezumatului caracteristicilor produsului pentru Oracea, la nivelul secțiunilor 4.4 și 5.1, datorită lipsei de experiență în rândul pacienților cu acnee rozacee oculară, după cum este menționat în ediția adoptată și revizuită intitulată Informații despre produs.

Pentru evaluarea raportului benefic-risc pentru Oracea, s-au luat în considerare opțiunile limitate pentru tratarea acneei rozacee, precum și faptul că se previzionează ca Oracea să constituie o alternativă pentru indicațiile internaționale ce recomandă utilizarea doxiciclinei (sau a altor derivate tetraciclone) în afara indicației principale pentru tratarea acneei rozacee, concomitent cu scăderea riscului de producere a acestor evenimente adverse. Prin urmare, CHMP consideră că beneficiile introducerii pe piață a unui medicament sistemic, cum este Oracea în indicația actuală, sunt mai mari decât riscurile unor posibile efecte nocive legate de dezvoltarea rezistenței și prin urmare raportul beneficiu-risc este considerat a fi pozitiv.

MOTIVELE MODIFICĂRII REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI:

- CHMP consideră că eficacitatea produsului Oracea pentru reducerea leziunilor papulo-pustuloase în rândul pacienților adulți cu acnee rozacee facială a fost suficient demonstrată,
- CHMP este de părere că Oracea este bine tolerată și se declară mulțumită de profilul de siguranță al produsului, luându-se în considerare angajamentul de efectuare a unui studiu în perioada ulterioară introducerii pe piață, după cum este menționat în anexa IV și revizia rezumatului caracteristicilor produsului, menționată în anexa III,
- CHMP consideră că beneficiile introducerii pe piață a unui medicament sistemic, precum Oracea, cu indicațiile actuale, sunt mai mari decât riscurile unor posibile efecte nocive legate de dezvoltarea rezistenței și prin urmare consideră că raportul beneficiu-risc este pozitiv,

CHMP recomandă acordarea autorizațiilor de introducere pe piață ale căror rezumate ale caracteristicilor produselor, etichetări și prospecte sunt stabilite în anexa III pentru Oracea. Condițiile pentru autorizația de introducere pe piață sunt specificate în anexa IV.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI
PROSPECTUL**

A. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 40 mg doxiciclină (sub formă de monohidrat).

Excipient: Fiecare capsulă conține 102 – 150 mg zahăr.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule cu eliberare modificată.

Capsule de culoare bej, mărimea nr. 2, având inscripția „CGPI 40”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ORACEA este indicat pentru reducerea leziunilor papulo-pustulare la pacienții adulți cu rozacee facială.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți, inclusiv vârstnici:

Doza zilnică este de 40 mg (1 capsulă). Capsula trebuie luată dimineața, cu o cantitate adecvată de apă, pentru a reduce riscul de iritație sau ulcerăție esofagiană (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie evaluați după 6 săptămâni și, dacă nu se constată niciun efect, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. În cadrul studiilor clinice, pacienții au fost tratați timp de 16 săptămâni. După întreruperea tratamentului, leziunile au avut tendința de reapariție la finalul perioadei de urmărire de 4 săptămâni. Prin urmare, se recomandă evaluarea pacienților la 4 săptămâni după oprirea tratamentului.

Insuficiență renală

Nu este necesară nici o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

ORACEA trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau la cei care sunt tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic (vezi pct. 4.4)

Copii și adolescenți

Administrarea doxiciclinei este contraindicată la copiii sub 12 ani (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte tetraciclone sau la oricare dintre excipienți.

Sugari și copii cu vârste mai mici de 12 ani.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)

Nu trebuie să li se prescrie doxiciclină pacienților care au un diagnostic confirmat sau o suspiciune de aclorhidrie, sau care au suferit o operație de bypass sau excludere a duodenului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ORACEA conține doxiciclină într-o formulare concepută pentru a realiza concentrații plasmatice mai mici decât pragul antimicrobian. ORACEA nu trebuie utilizat pentru tratarea infecțiilor cauzate de organisme sensibile (sau care sunt suspectate de a fi sensibile) la doxiciclină.

Formele de dozare solide ale tetraciclinelor pot cauza iritație și ulceratie esofagiană. Pentru a evita iritația și ulceratia esofagiană, medicamentul trebuie luat cu cantități adecvate de lichide (apă) (vezi pct. 4.2). ORACEA trebuie înghițit în poziție verticală, șezând sau în picioare.

Deși nu a fost observată suprainfecția cu microorganisme oportuniste, cum sunt levuri, în cursul studiilor clinice cu ORACEA, tratamentul cu tetraciclone în doze mai mari poate conduce la suprainfecția cu microorganisme ne-sensibile, inclusiv fungi. Deși acest lucru nu a fost observat în cursul studiilor clinice cu ORACEA, utilizarea tetraciclinelor în doze mai mari poate crește incidența candidozelor vaginale. ORACEA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de predispoziție la suprainfecție candidozică. Dacă se suspectează suprainfecția, trebuie luate măsuri corespunzătoare, ***inclusiv să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu ORACEA.***

Tratamentul cu doze mai mari de tetraciclone se asociază cu apariția tulpinilor bacteriene intestinale rezistente, precum enterococi și enterobacterii. Deși acest lucru nu a fost observat în cursul studiilor clinice cu doze mici de doxiciclină (40 mg pe zi), riscul de a dezvolta rezistență în cadrul microflorei normale nu poate fi exclus la pacienții tratați cu ORACEA.

Concentrațiile sanguine de doxiciclină la pacienții tratați cu ORACEA sunt mai mici decât la cei tratați cu doxiciclină în formulările antimicrobiene convenționale. Cu toate acestea, întrucât nu există date care să susțină siguranța utilizării în insuficiența hepatică la această doză mică, administrarea ORACEA trebuie să se facă cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau la cei care iau medicamente cu potențial hepatotoxic. Acțiunea antianabolică a tetraciclinelor poate cauza o creștere a azotului ureic din sânge. Studiile efectuate până în acest moment indică faptul că acest lucru nu se întâmplă în cazul utilizării doxiciclinei la pacienții cu insuficiență renală.

Este necesară prudență în cazul tratamentului pacienților cu miastenia gravis, care pot prezenta risc de agravare a bolii.

Toți pacienții cărora li se administrează doxiciclină, inclusiv ORACEA, trebuie sfătuiți să evite expunerea la lumina solară excesivă sau la lumină artificială ultravioletă în timpul tratamentului cu doxiciclină și să întrerupă tratamentul în caz de apariție a fototoxicității (de exemplu, a erupțiilor cutanate). Va trebui avută în vedere utilizarea de loțiuni cu ecrane de protecție solară sau a accesoriilor de protecție solară. Tratamentul trebuie oprit la primele semne de fotosensibilitate.

Pe lângă riscurile implicate de folosirea medicamentelor antimicrobiene în general, tratamentul cu doxiciclină implică și un risc de apariție a colitei pseudomembranoase. În cazul apariției diareei în cursul tratamentului cu ORACEA, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței colitei pseudomembranoase și instituit un tratament adecvat. Acesta poate include întreruperea tratamentului cu doxiciclină și instituirea unui tratament antibiotic specific. În această situație, nu trebuie folosite medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

ORACEA nu trebuie utilizat la pacienți la care există manifestări oculare ale rozaceei (cum sunt rozacee oculară și/sau blefarită/meibomianită), întrucât există date limitate privind siguranța și eficacitatea utilizării sale la această populație. Dacă aceste manifestări apar în cursul tratamentului cu Oracea, acesta trebuie întrerupt iar pacientul trebuie trimis pentru consult oftalmologic.

La om, utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a dinților poate cauza o modificare de culoare permanentă a acestora (galben-gri-marou). Această reacție este mai frecvent întâlnită în cursul utilizării medicamentului pe termen lung, dar a fost observată și în urma curelor de tratament scurte și repetate. A fost, de asemenea, raportată hipoplazia smalțului. Similar altor tetraciclone, doxiciclina formează un complex stabil cu calciul în orice țesut osteoformator. La sugarii prematuri la care s-a administrat tetraciclină pe cale orală în doze de 25 mg/kg la fiecare 6 ore, a fost observată o reducere a creșterii fibulei. S-a constatat că această reacție este reversibilă odată cu oprirea administrării medicamentului.

În cazul unei reacții de hipersensibilitate acute severe (de exemplu, anafilaxie), tratamentul cu ORACEA trebuie oprit imediat și trebuie luate măsurile de urgență obișnuite (de exemplu, administrarea de antihistaminice, corticosteroizi, simpatomimetice și, dacă este necesar, respirație artificială).

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție al glucozei-galactozei sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Recomandările de mai jos privind interacțiunile potențiale dintre doxiciclină și alte medicamente se bazează mai degrabă pe experiența cu dozele mai mari, utilizate în general în cadrul formulărilor antimicrobiene ale doxiciclinei, decât pe cea cu ORACEA. Cu toate acestea, datele existente în prezent sunt insuficiente pentru a conferi siguranța că interacțiunile descrise în cazul dozelor mai mari de doxiciclină nu vor apărea și în cazul ORACEA.

Interacțiuni care afectează doxiciclina:

Absorbția doxiciclinei din tractul gastro-intestinal poate fi inhibată de ionii bi- sau trivalenți, cum sunt cei de aluminiu, zinc, cadmiu (aflați, de exemplu, în lapte, produsele din lapte și sucurile de fructe care conțin calciu), de magneziu (aflat, de exemplu, în antiacide) sau de preparatele cu fier, cărbunele activat, colestiramină, chelații de bismut și sucralfat. Prin urmare, aceste medicamente sau produse alimentare trebuie luate după 2 – 3 ore de la administrarea dozei de doxiciclină.

Medicamentele care cresc pH-ul gastric pot reduce absorbția doxiciclinei, trebuind luate la un interval de cel puțin 2 ore după doxiciclină.

Quinaprilul poate reduce absorbția doxiciclinei datorită conținutului mare de magneziu al comprimatelor de quinapril.

Rifampicina, barbituricele, carbamazepina, difenilhidantoina, primidona, fenitoina și abuzul cronic de alcool pot accelera biotransformarea doxiciclinei prin efect inductor enzimatic la nivelul ficatului, scăzându-i în acest fel timpul de înjumătățire plasmatică. Pot rezulta concentrații sub-clinice de doxiciclină.

S-a raportat că utilizarea concomitentă a ciclosporinei scade timpul de înjumătățire plasmatică al doxiciclinei.

Interacțiuni care afectează alte medicamente:

Utilizare concomitentă nerecomandată:

În cazul în care doxiciclina este administrată cu puțin timp înainte, în timpul sau după o cură de izotretinoin, există posibilitatea potențării efectelor acestor medicamente, cauzând o creștere reversibilă a presiunii din cutia craniană (pseudotumour cerebri). Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie evitată.

Medicamentele bacteriostatice, inclusiv doxiciclina, pot influența acțiunea bactericidă a penicilinei și antibioticelor beta-lactamice. Prin urmare, se recomandă să se evite asocierea doxiciclinei și antibioticelor beta-lactamice.

Alte interacțiuni:

S-a raportat că utilizarea în asociere a tetraciclinelor și metoxifluranului cauzează toxicitate renală letală.

S-a arătat faptul că doxiciclina potențează efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor antidiabetice cu administrare orală. Dacă este administrată în asociere cu aceste medicamente, este necesară monitorizarea glicemiei și, dacă este necesar, vor fi reduse dozele de sulfoniluree.

S-a arătat faptul că doxiciclina scade activitatea protrombinei plasmatice, potențând în acest fel efectele anticoagulantelor de tipul dicumarolului. Dacă este administrată în asociere cu aceste medicamente, este necesară monitorizarea parametrilor coagulării, inclusiv INR, și, dacă este necesar, vor fi reduse dozele de medicamente anticoagulante. Trebuie avută mereu în vedere posibilitatea unui risc crescut de evenimente hemoragice.

În câteva cazuri, utilizarea concomitentă a tetraciclinelor și a contraceptivelor orale a condus fie la sângerări de întrerupere, fie la graviditate.

4.6 Sarcina și alăptarea

Studiile efectuate la animale nu au indicat un efect teratogen. La om, până în prezent, utilizarea tetraciclinelor în cursul unui număr limitat de sarcini nu a indicat nicio malformație specifică.

Administrarea tetraciclinelor pe durata celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină a determinat o modificare de culoare permanentă a danturii de lapte la nou-născut. Ca urmare, utilizarea doxiciclinei este contraindicată în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

În laptele matern se secretă cantități mici de tetraciclină. Doxiciclina poate fi utilizată de către mamele care alăptează numai pe durate scurte. Utilizarea pe termen lung a doxiciclinei poate conduce la un grad semnificativ de absorbție a acesteia de către sugar, reprezentând o contraindicație din cauza riscului teoretic de modificări de culoare ale danturii și de reducere a creșterii oaselor la sugar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Doxiciclina nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor clinice pivot, controlate cu placebo, privind utilizarea ORACEA în tratamentul rozaceei, 269 de pacienți au fost tratați cu ORACEA 40 mg o dată pe zi, iar 268 de pacienți au fost tratați cu placebo timp de 16 săptămâni. Per ansamblu, reacțiile adverse gastrointestinale au apărut într-o proporție mai mare la pacienții tratați cu ORACEA (13,4%) decât la cei cărora li s-a administrat placebo (8,6%). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu ORACEA, adică cele apărute cu o frecvență $\geq 3\%$ în cazul tratamentului cu ORACEA și cu o frecvență cu cel puțin 1% mai mare decât în cazul administrării placebo, au fost nazofaringita, diareea și hipertensiunea arterială.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse determinate de ORACEA în cadrul studiilor clinice pivot, adică reacții adverse a căror frecvență a fost mai mare în cazul ORACEA decât în cazul placebo (cu $\geq 1\%$).

Reacțiile adverse de clasă, raportate pentru antibioticele din clasa tetraciclinelor, sunt prezentate după tabel. Categoriile de frecvență utilizate sunt:

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$

Reacțiile adverse^a determinate de ORACEA în cadrul studiilor clinice pivot, controlate cu placebo, în tratamentul rozaceei:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente: Frecvență $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infecții și infestări	Nazofaringită Sinuzită Infecții fungice

Tulburări psihice	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee de cauză sinusală
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Durere în etajul superior abdominal Xerostomie
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos	Dureri de spate
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere
Investigații diagnostice	Creșterea ASAT Creșterea tensiunii arteriale Creșterea LDH sanguine Creșterea glicemiei

^a Definite ca evenimente adverse pentru care frecvența de apariție a fost mai mare în cazul ORACEA decât în cazul placebo (cu cel puțin 1%)

La pacienții care au luat tetracicline au fost observate următoarele reacții adverse:

Infecții și infestări:

Foarte rare: Candidoză ano-genitală

Tulburări hematologice și limfatice:

Rare: Trombocitopenie, neutropenie și eozinofilie

Foarte rare: Anemie hemolitică

Tulburări ale sistemului imunitar:

Rare: Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

De asemenea, s-au raportat cazuri de: Purpură anafilactoidă

Tulburări endocrine:

Foarte rare: În urma utilizării pe termen lung a tetraciclinelor, a fost raportată o colorație negru-maronie la nivel microscopic a țesutului tiroidian. Funcția tiroidiană este normală.

Tulburări ale sistemului nervos:

Rare: Hipertensiune intracraniană benignă

Foarte rare: Protruzia fontanelei la sugari

Tratamentul trebuie oprit dacă apar semne de creștere a tensiunii intracraniene. Aceste probleme dispar rapid după întreruperea administrării medicamentului.

Tulburări cardiace:

Rare: Pericardită

Tulburări gastro-intestinale:

Rare: Greață, vărsături, diaree, anorexie

Foarte rare: Glosită, disfagie, enterocolită. Esofagita și ulcerația esofagiană au fost raportate mai frecvent la pacienții la care s-a administrat forma de sare de hieclat, în

capsule. Majoritatea acestor pacienți au luat medicamentul chiar înainte de a merge la culcare.

Tulburări hepatobiliare:

Rare: Toxicitate hepatică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: Erupții maculopapulare și eritematoase, fotosensibilitate cutanată, urticarie

Foarte rare: Dermatită exfoliativă, edem angioneurotic

Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos:

Foarte rare: Exacerbarea lupusului eritematos sistemic

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Rare: Creșterea ureei sanguine.

Apariția reacțiilor adverse tipice pentru medicamentele din clasa tetraciclinelor este mai puțin probabilă în cursul tratamentului cu ORACEA, datorită dozei reduse și concentrațiilor plasmatice relative mici implicate. Cu toate acestea, clinicianul trebuie să fie conștient de posibilitatea apariției evenimentelor adverse și să monitorizeze pacientul în mod adecvat.

4.9 Supradozaj

Simptome:

Până în prezent, nu a fost descris nici un caz semnificativ de toxicitate acută prin administrarea orală unică a unei doze egale cu un multiplu al dozei terapeutice de doxiciclină. Cu toate acestea, în caz de supradozaj există riscul de leziuni parenchimatoase hepatice și renale, precum și de pancreatită.

Tratament:

Doza uzuală de ORACEA este mai mică decât jumătatea dozelor uzuale de doxiciclină, utilizate pentru tratament antimicrobian. Prin urmare, clinicienii trebuie să aibă în vedere faptul că, în multe cazuri, este probabil ca supradozajul să genereze concentrații de doxiciclină aflate în intervalul terapeutic pentru tratamentul antimicrobian, pentru care există un volum mare de informații în sprijinul siguranței în utilizare a medicamentului. În aceste cazuri, se recomandă observarea pacientului. În cazurile de supradozaj semnificativ, tratamentul cu doxiciclină trebuie oprit imediat și trebuie instituite măsuri simptomatice, după caz.

Trebuie redusă la minimum absorbția intestinală a cantității neabsorbite de doxiciclină, prin administrarea de medicamente antiacide cu conținut de săruri de magneziu sau calciu, care vor forma împreună cu doxiciclina complexe de chelare neabsorbabile. Trebuie luat în considerare lavajul gastric.

Dializa nu influențează timpul de înjumătățire plasmatică al doxiciclinei, prin urmare ea nu aduce beneficii în tratarea cazurilor de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, tetraciline. Codul ATC: J01AA02.

Mecanism de acțiune: Fiziopatologia leziunilor inflamatorii date de rozacee reprezintă, în parte, o manifestare a unui proces mediat de neutrofile. S-a observat faptul că doxiciclina inhibă activitatea neutrofilelor și câteva reacții pro-inflamatorii, inclusiv pe cele asociate cu fosfolipaza A₂, oxidul nitric endogen și interleukina 6. Semnificația clinică a acestor constatări nu este cunoscută.

Concentrația plasmatică a doxiciclinei în urma administrării de ORACEA se află mult sub valoarea necesară pentru a realiza inhibarea microorganismelor cunoscute ca fiind asociate în mod obișnuit cu bolile cu etiologie bacteriană.

Studiile microbiologice *in vivo*, care au utilizat o expunere similară la substanța activă timp de 6 până la 18 luni, nu au putut demonstra nici un efect asupra florei bacteriene dominante, prelevate de la nivelul cavității bucale, pielii, tractului intestinal și vaginului. Cu toate acestea, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea pe termen lung a ORACEA să conducă la apariția tulpinilor bacteriene rezistente cu tropism intestinal, cum sunt Enterobacteriaceae și enterococi, precum și la amplificarea genelor care codifică caracterele de rezistență.

ORACEA a fost evaluat în cadrul a două studii pivot, randomizate, efectuate în regim dublu-orb, placebo-controlate, cu durată de 16 săptămâni, la 537 de pacienți cu rozacee (între 10 și 40 de papule și pustule, precum și cel mult doi noduli). În ambele studii, reducerea medie a numărului total de leziuni inflamatorii a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu ORACEA decât în cel la care s-a administrat placebo:

Media modificării numărului total de leziuni inflamatorii, de la momentul inițial până în săptămâna 16:

	Studiul 1		Studiul 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Media (DS) modificării față de momentul inițial	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Media diferenței între grupuri (interval de încredere 95%)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
valoarea p ^a	0,0001		< 0,0001	

^a valoarea p pentru diferența dată de tratament a modificării față de momentul inițial (ANOVA)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Doxiciclina este absorbită aproape complet după administrarea orală. În urma administrării ORACEA pe cale orală, media concentrațiilor plasmatice maxime a fost de 510 ng/ml după o

doză unică și de 600 ng/ml la starea de echilibru (ziua 7). Concentrațiile plasmatice maxime au fost, în general, atinse după 2 - 3 ore de la administrare. Administrarea însoțită de un prânz bogat în lipide și proteine, care a inclus și produse lactate, a redus biodisponibilitatea (ASC) doxiciclinei din ORACEA cu aproximativ 20% și a redus concentrația plasmatică maximă cu 43%.

Distribuție, metabolizare și eliminare:

Doxiciclina se leagă pe proteinele plasmatice în proporție de peste 90% și are un volum aparent de distribuție de 50 litri. Căile majore de metabolizare a doxiciclinei nu au fost identificate, dar s-a constatat că inductorii enzimatici au scăzut timpul de înjumătățire plasmatică al doxiciclinei.

Doxiciclina este excretată în urină și fecale sub forma substanței active nemodificate. În decurs de 92 de ore de la administrare, între 40% și 60% din doza administrată poate fi regăsită în urină și aproximativ 30% în fecale. După administrarea ORACEA, timpul de înjumătățire plasmatică terminal, prin eliminare, al doxiciclinei, a fost de aproximativ 21 de ore după o doză unică și de aproximativ 23 de ore la starea de echilibru.

Farmacocinetica la grupuri speciale:

Timpul de înjumătățire plasmatică al doxiciclinei nu este influențat semnificativ la pacienții cu insuficiență renală severă. Doxiciclina nu este eliminată într-o măsură importantă prin hemodializă.

Nu există informații privind farmacocinetica doxiciclinei la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse observate la animale, în studiile cu doze repetate, includ hiperpigmentarea tiroidiană și degenerarea tubulară la nivel renal. Aceste efecte au fost observate la niveluri de expunere de 1,5 până la de 2 ori mai mari decât cele constatate la om, în urma administrării ORACEA în doza recomandată. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor observații.

Doxiciclina nu a prezentat nicio activitate mutagenă și nicio dovadă convingătoare de activitate clastogenă. În cadrul unui studiu de carcinogenitate la șobolan, au fost observate incidențe crescute ale tumorilor benigne ale glandei mamare (fibroadenoame), uterului (polipi) și tiroidei (adenoame cu celule C), la femele.

La șobolani, dozele de 50 mg/kg și zi au determinat o scădere a vitezei de deplasare a spermei în linie dreaptă, dar nu au afectat fertilitatea la masculi sau la femele și nici morfologia spermei. La această doză, expunerea sistemică prezentă la șobolan este, probabil, de 4 ori mai mare decât cea observată la om, în urma administrării dozei recomandate de ORACEA. La doze mai mari de 50 mg/kg și zi s-a constatat o afectare negativă a fertilității și performanței reproductive la șobolan. Un studiu de toxicitate peri/postnatală la șobolan nu a indicat existența unor efecte semnificative la doze relevante din punct de vedere terapeutic. Se știe faptul că doxiciclina traversează bariera feto-placentară, iar datele din literatura de specialitate indică faptul că tetraciclinele pot avea efecte toxice asupra fătului aflat în dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Învelișul capsulei

Gelatină
Oxid negru de fer
Oxid roșu de fer
Oxid galben de fer
Dioxid de titan

Cerneala de inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Oxid negru de fer
Lac de aluminiu indigo-carmin
Roșu Allura AC
Albastru strălucitor FCF
Lac de aluminiu D & C galben Nr. 10
Opacode Negru S-1-8115
Opacode Negru S-1-8114

Conținutul capsulei

Hipromeloză
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)
Trietil citrat
Talc
Opadry beige YS-1-17274-A (Hipromeloză 3cP/6cP, Dioxid de titan, Macrogol 400, Oxid galben de fer, Oxid roșu de fer, Polisorbato 80)
Sfere de zahăr (Amidon de porumb, Zahăr)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din aluminiu-PVC/Aclar

Mărimea ambalajului: 56 capsule în 4 blistere cu câte 14 capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

B. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată
doxiciclină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 40 mg doxiciclină (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și zahăr
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 capsule cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Înghițiți capsula întreagă, fără a o sfărâma sau mesteca. A se lua cu apă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER DIN ALUMINIU-PVC/ACLAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORACEA 40 mg capsule cu eliberare modificată
doxiciclină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. ALTE INFORMAȚII

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

C. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată
Doxiciclină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este ORACEA și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați ORACEA
3. Cum să utilizați ORACEA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ORACEA
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ORACEA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

ORACEA este un medicament destinat utilizării la adulți, pentru a reduce coșurile sau umflăturile roșiatice de pe față, cauzate de o problemă de sănătate denumită rozacee.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI ORACEA

Nu luați ORACEA

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la orice medicament din familia tetraciclinei, inclusiv doxiciclina sau minociclina, sau la oricare dintre celelalte componente ale ORACEA (vezi pct. 6)
- dacă sunteți gravidă, nu trebuie să utilizați ORACEA începând din a 4-a lună de sarcină deoarece îi poate face rău copilului ne-născut. Dacă bănuiți sau aflați că sunteți gravidă în timp ce luați ORACEA, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- dacă aveți o problemă de sănătate care provoacă absența acidului în stomac (aclorhidrie) sau dacă ați suferit o intervenție chirurgicală asupra părții superioare a intestinului subțire (numită duoden).

Sugarii și copiii sub 12 ani nu trebuie să ia ORACEA, deoarece acesta poate provoca modificări permanente ale culorii dinților sau probleme ale dezvoltării dinților.

Aveți grijă deosebită când luați ORACEA

Informați-l pe medicul dumneavoastră

- **dacă aveți o boală hepatică**
- **dacă ați avut predispoziție la candidoză sau dacă aveți în prezent o infecție bucală sau vaginală cu levuri sau fungi**

- **dacă suferiți de o boală musculară numită miastenia gravis**
- **dacă suferiți de colită**
- **dacă suferiți de iritație sau ulceratie esofagiană**
- **dacă aveți acel tip de rozacee care afectează ochii**
- **dacă vă expuneți pielea la lumină solară puternică, naturală sau artificială, deoarece persoanele care iau doxiciclină pot suferi arsuri solare mai grave. Dacă suferiți arsuri solare pe piele, trebuie să vă gândiți să utilizați o loțiune cu ecran de protecție solară sau accesorii de protecție solară și să încetați să mai ORACEA.**

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

ORACEA și anumite alte medicamente pot să nu funcționeze adecvat dacă sunt luate împreună. Spuneți medicului dumneavoastră despre medicamentele pe care le luați sau intenționați să le luați în timp ce luați și ORACEA.

- ORACEA nu trebuie utilizat în același timp cu medicamentul numit izotretionin, datorită riscului de creștere a presiunii în creier. Izotretinoin este prescris la pacienții cu acnee severă.
- Nu luați antiacide, multivitamine sau alte produse care conțin calciu (cum sunt laptele și produsele lactate, precum și sucurile din fructe care conțin calciu), aluminiu, magneziu (inclusiv comprimate de quinapril, un medicament folosit pentru hipertensiune arterială), fier sau bismut sau colestiramină, cărbune activat sau sucralfat decât la 2-3 ore după ce ați luat ORACEA. Aceste medicamente pot reduce eficacitatea ORACEA, dacă sunt luate în același timp.
- Alte tratamente pentru ulcere sau arsuri la stomac pot, de asemenea, reduce eficacitatea ORACEA și nu trebuie luate decât la cel puțin 2 ore după ce ați luat ORACEA.
- Dacă luați medicamente pentru subțierea sângelui, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să schimbe doza acestora.
- Dacă luați anumite medicamente pentru diabet zaharat, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să verifice dacă doza medicamentelor pentru diabet trebuie schimbată.
- Există posibilitatea ca ORACEA să reducă eficacitatea contraceptivelor orale, ducând la graviditate.
- ORACEA poate face ca anumite antibiotice, inclusiv penicilinele, să fie mai puțin eficiente.
- Barbituricele (comprimate de dormit sau comprimate împotriva durerii, pe termen scurt), rifampicina (pentru tuberculoză), carbamazepina (pentru epilepsie), difenilhidantoina și fenitoinul (pentru epilepsie), primidona (anticonvulsivant) și ciclosporina (pentru transplantele de organ) pot reduce timpul cât ORACEA rămâne activ în corpul dumneavoastră.
- Utilizarea ORACEA împreună cu anestezicul general, metoxifluran, poate determina lezarea gravă a rinichilor.

Utilizarea ORACEA cu alimente și băuturi

Luați întotdeauna ORACEA cu o cantitate adecvată de apă, care să poarte cu ușurință capsula, deoarece aceasta reduce riscul de iritație sau ulcer la nivelul gâtului sau esofagului.

Nu beți și nu mâncați lapte sau produse lactate în același timp în care luați ORACEA, întrucât aceste produse conțin calciu, care poate reduce eficacitatea ORACEA. Lăsați un interval de 2 până la 3 ore după doza zilnică de ORACEA până când beți sau să mâncați lapte sau produse lactate.

Sarcina și alăptarea

ORACEA nu trebuie folosit *în timpul sarcinii, deoarece poate determina o modificare permanentă de culoare a dinților la copilul ne-născut.*

ORACEA nu trebuie folosit pe perioade lungi de timp de către mamele care alăptează, deoarece poate determina modificări de culoare ale dinților și reducerea creșterii oaselor la sugar.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ORACEA nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale ORACEA

Oracea conține zahăr (sucroză). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI ORACEA

Luați întotdeauna ORACEA exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să luați o capsulă de ORACEA în fiecare zi, dimineața. Înghițiți capsula întreagă, nu o mestecați.

Trebuie să luați ORACEA cu un pahar plin de apă, în timp ce stați în șezut sau în picioare, pentru a evita iritarea gâtului.

Dacă luați mai mult decât trebuie din ORACEA

Dacă luați o supradoză de ORACEA, există riscul afectării ficatului, rinichilor sau pancreasului.

Dacă ați luat mai multe capsule de ORACEA decât trebuie, cereți imediat sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați ORACEA

Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

Dacă încetați să luați ORACEA

Continuați să luați ORACEA până când medicul dumneavoastră vă spune să încetați acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, ORACEA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente

Următoarele reacții adverse pot apărea frecvent (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100) în cursul tratamentului cu ORACEA:

- Inflamația nasului și gâtului
- Inflamația sinusurilor
- Infecție fungică
- Anxietate
- Dureri de cap de cauză sinusală
- Hipertensiune arterială
- Diaree
- Durere în partea de sus a abdomenului
- Gură uscată
- Dureri de spate
- Durere
- Modificări ale rezultatelor unor teste de sânge (testul pentru determinarea cantității de glucoză din sânge sau testele de evaluare a funcției hepatice)

Reacții adverse rare

Următoarele reacții adverse pot apărea rar (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000) în cursul tratamentului cu medicamente din clasa căreia aparține ORACEA (tetraciclinele):

- Reacție alergică (de hipersensibilitate) pe întregul corp*
- Schimbări ale numărului și tipului anumitor celule sanguine
- Creșterea presiunii în creier
- Inflamația membranei care înconjoară inima
- Greață, vărsături, anorexie
- Afectarea ficatului
- Erupții trecătoare pe piele sau urticarie.
- Reacție anormală a pielii la lumina solară
- Creșterea nivelului de uree în sânge

Reacții adverse foarte rare

Următoarele reacții adverse pot apărea foarte rar (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000) în cursul tratamentului cu medicamente din clasa căreia aparține ORACEA (tetraciclinele):

- Reacție alergică care provoacă umflarea ochilor, buzelor sau limbii*
- Infecție cu levuri în jurul anusului sau organelor genitale
- Afectarea celulelor roșii sanguine (anemie hemolitică)
- Inflamarea limbii
- Dificultăți de înghițire
- Inflamarea intestinului
- Inflamarea sau ulcerarea gâtului
- Inflamarea pielii, cauzând descuamare
- Înrăutățirea bolii imunitare denumită lupus eritematos sistemic (LES)

*Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgențe dacă aveți reacții adverse cum sunt umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, respirație dificilă, erupții sau mâncărimi la nivelul pielii și

ochilor sau bătăi rapide ale inimii (palpitații) și senzație de leșin. Aceste reacții pot reprezenta simptome ale unei reacții alergice (de hipersensibilitate) grave.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ORACEA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați ORACEA după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține ORACEA

Substanța activă este doxiciclina. Fiecare capsulă conține 40 mg doxiciclină (sub formă de monohidrat).

Celelalte componente sunt:

hipromeloză, copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), trietil citrate, talc, opadry beige YS-1-17274-A (hipromeloză 3cP/6cP, dioxid de titan, macrogol 400, oxid galben de fer, oxidroșu de fer, polisorbat 80), sfere de zahăr (amidon de porumb, zahăr).

Capsule: gelatină, oxid negru de fer, oxid roșu de fer, oxid galben de fer, dioxid de titan

Cerneala de inscripționare: Shellac, propilen glicol, oxid negru de fer, lac de aluminiu indigo-carmin, roșu Allura AC, albastru strălucitor FCF, lac de aluminiu D & C galben Nr. 10,

Opacode Negru S-1-8115, Opacode Negru S-1-8114.

Cum arată ORACEA și conținutul ambalajului

ORACEA este o capsulă cu eliberare modificată.

Capsulele sunt de culoare bej și au inscripția „CGPI 40”.

Fiecare ambalaj conține 56 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Producătorul responsabil pentru eliberarea seriei este:

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

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

SE - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

UK - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

DE - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

IE - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

AT - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

FI - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

LU - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

NL - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

IT - ORACEA 40 mg, capsule cu eliberare modificată

Acest prospect a fost aprobat în

ANEXA IV

**CONDIȚIILE AUTORIZAȚIEI (AUTORIZAȚIILOR) DE INTRODUCERE PE
PIAȚĂ**

Autoritățile naționale competente, coordonate de către statul membru de referință, va asigura îndeplinirea următoarelor condiții de către titularii autorizației de introducere pe piață:

Solicitantul trebuie să efectueze un studiu microbiologic în perioada ulterioară introducerii pe piață care are ca scop elucidarea riscului de apariție a rezistenței la nivelul microflorei intestinale și respiratorii superioare asociat tratamentului pe termen lung cu Oracea și să se angajeze să trimită protocolul studiului în termen de trei luni de la aprobare. Domeniul, designul și parametrii studiului trebuie să corespundă unor teste similare publicate în literatura de specialitate. Solicitantul trebuie, de asemenea, să accepte să finalizeze studiul și să elaboreze un raport într-o perioadă rezonabilă de timp (de exemplu, 2 ani) de la data aprobării.