

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILY LIEKOV, CESTA PODANIA,
ŽIADATEĽ/ŽIADATELIA V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Rakúsko		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA	40 mg	Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním	Perorálne použitie
Fínsko		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA	40 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Nemecko		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA	40 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Írsko		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA ¹	40 mg	Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním	Perorálne použitie
Taliansko		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA	40 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Luxembursko		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA	40 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Holandsko		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA ²	40 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Švédsko		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA	40 mg	Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním	Perorálne použitie

¹ Schválenie názvu sa očakáva

² Schválenie názvu sa očakáva

Veľká Británia		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 Mníchov, Nemecko	ORACEA	40 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
----------------	--	---	--------	-------	---	-----------------------

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH
VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ INFORMÁCIÍ PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIE LIEKU ORACEA

Rosacea je dobre rozlíšiteľné chronické kožné ochorenie, často charakterizované remisiami a exacerbáciami, ktoré v prvom rade postihuje tvár a spôsobuje značné psychologické problémy popri telesných problémoch. Liečba rosacei je zameraná hlavne na redukcii papulopustulárnych lézií, zatiaľ čo súčasťou ochorenia erytém a telangiektázia je ťažké zmierňovať. Jedinými spôsobmi liečby, v súčasnosti rozsiahle schválenými v EÚ, sú topické terapie s použitím metronidazolu alebo kyseliny azelaovej, ktoré si vyžadujú podávanie dvakrát denne a môžu spôsobovať vznik lokálnych nežiaducich účinkov, ako sú napr. podráždenie kože alebo zhoršenie rosacei. Doxycyklín, obvykle v dávke 100-200 mg denne, bol vo veľkom používaný v klinickej praxi na liečbu rôznych infekčných chorôb viac ako 25 rokov a má dobre zdokumentovaný bezpečnostný profil. Podľa niekoľkých medzinárodných predpisov sa doxycyklín bežne odporúča aj na liečbu rosacei, ale je schválený len v niektorých krajinách EÚ, preto sa v klinickej praxi rozsiahle predpisuje neschváleným spôsobom („off-label“) na dlhodobú (niekoľko mesiacov až niekoľko rokov) liečbu *acne vulgaris*, s dávkovaním obvyčajne vyšším (100 mg denne), než je navrhované dávkovanie pre liek Oracea (40 mg denne). Toto pravdepodobne vedie k vyššiemu riziku nežiaducich reakcií, ako napr. vzniku rezistencie v normálnej mikróflóre. Preto táto žiadosť pre liek Oracea (doxycyklín 40 mg tablety) nie je žiadosťou pre novú chemickú látku, ale zameriava sa na vývoj formy určenej na perorálne podávanie raz denne, ktoré by mohlo zabezpečiť plazmatické koncentrácie doxycyklínu v ustálenom stave na protizápalovej úrovni, no nie na úrovni antimikrobiálnej.

Tento postup bol postúpený výboru CHMP, ktorý vzniesol množstvo otázok prostredníctvom Zoznamu otázok a nasledujúceho Zoznamu problémov, ktoré treba riešiť, na ktoré sa mal zamerať žiadateľ.

Výbor CHMP usúdil, že bezpečnosť doxycyklínu (100-200 mg denne) bola preukázaná mnohými desaťročiami klinického používania, s podmienkou opätovného uistenia o tolerancii nižšej dávky lieku Oracea. Klinické štúdie nepreukázali žiadne závažné nežiaduce účinky spojené s liečbou a tolerancia sa zdá byť neovplyvnená pohlavím, vekom alebo závažnosťou ochorenia. Na rozdiel od vyšších, antimikrobiálnych dávok doxycyklínu, ktoré môžu viesť k vzniku rezistencie a oportunistického nadmerného rastu, skúsenosť z dlhodobých klinických skúšaní s doxycyklínom 40 mg/deň potvrdzuje dobrú toleranciu doxycyklínu na tejto hladine počas dlhodobej liečby. Skúsenosti s liekom po uvedení na trh neodhalili žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti. Celkovo sa odhaduje, že od schválenia lieku bolo v lekárnach v USA do novembra 2007 vybavených viac ako 400 000 predpisov na liek Oracea a skúsenosti s liekom po uvedení na trh neodhalili žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti.

Čo sa týka účinnosti, žiadateľ preukázal klinickú účinnosť lieku Oracea ako monoterapie v redukcii počtu papulo-pustulárnych lézií prostredníctvom dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných štúdií vo fáze III kontrolovaných voči placebo so zapojením viac ako 530 pacientov. Obe štúdie preukázali významnú superioritu lieku Oracea v porovnaní s placebom. Keďže neboli vykonané žiadne formálne štúdie skúmajúce odpoveď na dávky, boli analyzované údaje z fázy III, aby sa preskúmala existencia vzťahu dávky a účinnosti. Žiadateľ usudzoval, že vyššie dávky v mg/kg viedli k vyšším koncentráciám v plazme, ale neviedli k zvýšenej klinickej účinnosti a že doxycyklín v protizápalovej dávke (forma 40 mg) dodával maximálnu protizápalovú účinnosť v liečbe rosacei. Okrem toho, predbežné výsledky štúdie porovnávajúcej liek Oracea (40 mg doxycyklín) so 100 mg doxycyklínu za deň, obe spolu s topickým metronidazolom, podporujú hypotézu non-inferiority dávkovacieho režimu lieku Oracea. S podmienkou, že navrhovaná indikácia odráža primárny cieľ v pilotných štúdiách tak, ako je v súčasnosti naznačované, výbor CHMP usúdil, že účinnosť by mohla byť považovaná za dostatočne preukázanú v aktuálne skúmaných populáciách v predložených výsledkoch zo štúdií fázy 3.

Žiadateľ sa zameriaval na výhradu, že nebola poskytnutá štúdia s komparátorom a argumentoval, že kontrolované klinické skúšanie používajúce účinný komparátor, ako napr. systémový doxycyklín, nebol potrebný, lebo vývojový program bol v súlade s množstvom usmernení ICH CPMP/ICH/291/95

a CPMP/ICH/135/95, ktoré nevyžadujú ako komparátor účinný liek, a tiež s usmernením E10 pre výber kontrolnej skupiny v klinických skúšaniach (CPMP/ICH/364/96), ktoré podporuje použitie kontrolnej skupiny s placebom ako najvhodnejší návrh, ktorý je eticky a prakticky realizovateľný. Žiadateľ uvažoval, že štúdie proti iným účinným liekom neboli v prípade lieku Oracea praktické ani zaručené. Okrem toho chýba dobre charakterizovaný komparátor, keďže veľmi málo krajín EÚ má indikáciu rosacea schválenú pre doxycyklín (100 mg denne), čo by predstavovalo ďalšie náročné úlohy skúmaním dvoch neschválených liekov (100 mg doxycyklín a Oracea) v jednej klinickej skúške. Boli však vykonané štúdie na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku Oracea spolu s účinným liekom, ako je metronidazol. Tieto štúdie ukazujú, že liek Oracea, podávaný ako doplnok k metronidazolu, je oveľa lepší ako metronidazol samotný a že nebol zistený žiadny rozdiel v účinnosti medzi nízkymi a vysokými dávkami doxycyklínu. Výbor CHMP súhlasil s usmerneniami ICH uvádzajúcimi, že účinný komparátor nie je potrebný, ak sa považuje za eticky a prakticky realizovateľné použiť v kontrolnej skupine placebo. Indikácia rosacea, tak ako je definovaná kritériami na zaradenie do štúdie, bola považovaná za indikáciu spĺňajúcu tieto kritériá. Preto výbor CHMP považoval klinickú účinnosť lieku Oracea za dostatočne preukázanú v dvoch štúdiách vo fáze 3 kontrolovaných voči placebo a túto otázku za vyriešenú.

S ohľadom na riziko vyvolania rezistencie, žiadateľ poskytol údaje z niekoľkých štúdií preukazujúce, že dávka 100 mg doxycyklínu vedie k významnému objaveniu sa rezistentných kmeňov v mikroflóre úst aj čriev. Šesť štúdií sa zameralo na otázku tohto objavenia sa u doxycyklínu v nízkych dávkach (40 mg denne) venujúc sa účinkom na črevnú mikroflóru, na subgingiválnu mikroflóru a sliny a na kožnú flóru. Dvojito zaslepená štúdia Walkera a kol., 2005, kontrolovaná voči placebo, skúmajúca účinok 20 mg doxycyklínu dvakrát denne neukázala žiadne štatisticky významné rozdiely medzi skupinou s účinným liekom a skupinou s placebom, pri objavení sa baktérií rezistentných na doxycyklín alebo rezistentných voči viacerým liekom vo fekálnych a vaginálnych vzorkách. Pri expozícii cieľového miesta baktérie doxycyklínu, žiadateľ sa odvolával na niekoľko publikácií, ktoré uvádzajú, že výsledné koncentrácie protibakteriálne účinného lieku budú veľmi nízke, čo povedie k veľmi nízkemu riziku rezistenčného tlaku. Po podaní 40 mg doxycyklínu vo forme s upraveným uvoľňovaním, maximálne vylučované koncentrácie doxycyklínu budú 0,03 až 0,16 mg/l pre všetky mechanizmy vylučovania. Väzba doxycyklínu na plazmatické proteíny, epidermálne tkanivo a exkrementy sa musí vziať do úvahy, keďže len voľná frakcia (10%) doxycyklínu je po perorálnom podávaní 40 mg doxycyklínu antibakteriálne účinná. Žiadateľ tiež predložil údaje zo šiestich štúdií kontrolovaných voči placebo, vykonaných u viac ako 400 pacientov, ktoré nepreukázali žiadny dôkaz vzrastu rezistencie mikrobiologickej flóry gastrointestinálneho traktu (exkrementy), vagíny, kože, slín alebo dentálneho plaku po dlhodobej liečbe doxycyklínom 40 mg/deň v trvaní 6 až 18 mesiacov, a ktoré sa zhodovali s farmakokinetickými výskumami na expozície cieľového miesta. Na základe týchto nálezov je po odbornej stránke pochopiteľné usudzovať, že účinok doxycyklínu v nízkych dávkach na bežnú usídlenú flóru obsahujúcu *E coli*, enterokoky, stafylokoky a streptokoky nie je temer žiadny a usúdilo sa, že riziko vyvolania rezistencie je zanedbateľné.

Výbor CHMP potvrdzuje, že dostupné štúdie a farmakokinetické údaje naznačujú, že u lieku Oracea (40 mg doxycyklínu za deň) je menej pravdepodobné vyvolanie rezistencie v normálnej mikroflóre než u 100 mg doxycyklínu za deň, a preto nepovažuje túto otázku za dôležitú námietku, ktorá by znemožňovala schválenie lieku. Sú však veľmi potrebné väčšie znalosti o ekologických účinkoch dlhodobého podávania doxycyklínu v nízkych dávkach a od žiadateľa sa požaduje, aby sa zaviazal predložiť protokol štúdie pre dobre navrhnutú postmarketingovú klinickú štúdiu, ktorá by skúmala objavenie sa rezistencie v príslušných bakteriálnych skupinách v črevnom a hornom dýchacom trakte, schválenie a štúdia vykonať v súlade s tým do 3 mesiacov od schválenia lieku. Údaje vyplývajúce z tejto štúdie by mali byť poskytnuté príslušným národným úradom na zhodnotenie. Žiadateľ tiež požiadal, aby informácia o tomto probléme bola zahrnutá do častí 4.4 a 5.1 SPC.

Nakoniec výbor CHMP tiež potvrdil ťažkosti pri analýze rôznych podskupín ochorenia rosacea, keďže symptómy sa často medzi rôznymi podskupinami prekrývajú a pripustil, že Oracea je určená skôr na liečbu papúl a pustúl než na liečbu rosacei ako celku alebo na liečbu konkrétneho podtypu ochorenia. Výbor CHMP bol spokojný aj s objasnením o vylučovacích kritériách počtu uzlíkov, keďže účinok na uzlíky je vyjadrený v navrhovanej indikácii. Pri erytème, výbor CHMP usúdil, že napriek chýbajúcim

dôkazom o pozitívnom účinku na erytém, počas terapie liekom Oracea neexistujú žiadne náznaky rizika zhoršenia erytému. Výbor CHMP bol ďalej toho názoru, že hoci účinnosť 40 mg doxycyklinu za deň nebola preukázaná u pacientov s očnou rosaceou, údaje z literatúry kombinované s výsledkami z dvoch predložených štúdií kontrolovaných voči placebo nenaznačovali žiadne osobitné obavy týkajúce sa bezpečnosti v tejto podskupine. Výbor CHMP navrhol úpravu časti 4.4 SPC kvôli zníženiu rizika pre odoprenie liečby pacientov s očnou rosaceou. Výbor CHMP tiež zvážil, že prieskum, na ktorý sa odvolával žiadateľ, preukazujúci, že papulopustulárne lézie sú ľahko rozpoznateľné a hodnotené dermatológmi s podmienkou kvalitatívneho ako aj kvantitatívneho merania, bol dôležitý, preto sa aktuálne navrhovaná indikácia považovala za klinicky použiteľnú a praktickú.

V závere výbor CHMP uvažuje, že účinnosť lieku Oracea na redukciu papulopustulárnych lézií u dospelých pacientov s rosaceou tváre bola dostatočne preukázaná. Rozsiahle klinické skúsenosti s dlhodobou liečbou doxycyklinom vo vyšších dávkach (100-200 mg za deň) a tá skutočnosť, že všetky štúdie vo fáze 3 naznačujú, že Oracea je dobre tolerovaný liek a preukazuje bezpečnostný profil porovnateľný s placebom, boli považované za opätovné uistenie. Predložené štúdie týkajúce sa absencie rizika pre selekciu rezistencie voči antibiotikám v normálnej mikroflóre však neboli považované za úplne presvedčivé kvôli obmedzeniam použitých metód. Kvôli tomu výbor CHMP požadoval prísľub od žiadateľa, že vykoná vhodnú postmarketingovú štúdiu, aby sa ďalej objasnilo riziko pre objavenie sa rezistencie v črevnej mikroflóre a mikroflóre horného dýchacieho traktu spojené s dlhodobým použitím lieku Oracea. Rozsah, návrh a ciele štúdie by mali byť v súlade s podobnými skúškami publikovanými v literatúre a protokol štúdie by mal byť schválený a predložený príslušnému štátnemu úradu referenčného členského štátu do troch mesiacov od schválenia. Žiadateľ má túto štúdiu dokončiť a zostaviť správu do primeranej doby (napr. 2 roky) od dátumu schválenia. Žiadateľ bol tiež požiadaný, aby zrevidoval SPC pre liek Oracea v častiach 4.4 a 5.1 kvôli nedostatku skúseností u pacientov s očnou rosaceou podľa toho, ako to môže vidieť v upravenej revidovanej Informácii o lieku.

Pri hodnotení prínosov/ rizík lieku Oracea, boli vzaté do úvahy aktuálne obmedzené možnosti liečby pre rosaceu, a tiež tá skutočnosť, že od lieku Oracea sa očakáva, že poskytne alternatívu k medzinárodným usmerneniam odporúčajúcim použitie „off-label“ doxycyklinu (alebo iných tetracyklínových derivátov) na liečbu rosacei s pridruženým znížením rizika nežiaducich udalostí. Preto výbor CHMP usudzuje, že prínosy predaja systémového lieku, ako je Oracea v uvedených indikáciách vyvažujú riziko potenciálnych škodlivých účinkov spojených s vznikom rezistencie, a preto považuje pomer prínosov a rizík za pozitívny.

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBAL A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- výbor CHMP berie do úvahy, že účinnosť lieku Oracea na redukciu papulopustulárnych lézií u dospelých pacientov s rosaceou tváre bola dostatočne preukázaná,
- výbor CHMP berie do úvahy, že liek Oracea je dobre tolerovaný a výbor je spokojný s bezpečnostným profilom, ak je spojený so záväzkom vykonať postmarketingovú štúdiu tak, ako je stanovené v Prílohe IV a revíziu súhrnu charakteristických vlastností lieku tak, ako je stanovené v Prílohe III,
- výbor CHMP usudzuje, že prínosy predaja systémového lieku, ako je Oracea v uvedených indikáciách vyvažujú riziko potenciálnych škodlivých účinkov spojených s vznikom rezistencie a preto považuje pomer prínosov a rizík za pozitívny,

výbor CHMP odporučil udelenie povolenia na uvedenie na trh pre liek Oracea, pre ktorý sa v Prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a informácia pre používateľov. Podmienky pre udelenie povolenia na uvedenie lieku na trh sú uvedené v Prílohe IV.

PRÍLOHA III

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU,
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

A. SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ORACEA 40 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 40 mg doxycyklinu (ako monohydrát).

Pomocná látka: Každá tvrdá kapsula obsahuje 102 – 150 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Béžová kapsula, veľkosť 2, nesie označenie „CGPI 40“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ORACEA sa indikuje na zmiernenie papulopustulárnych lézií u dospelých pacientov s ružovkou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí, vrátane starších ľudí:

Denná dávka je 40 mg (1 kapsula). Kapsula sa má užiť ráno a zapiť dostatočným množstvom vody, aby sa znížilo riziko podráždenia pažeráka a tvorby vredov (pozri časť 4.4).

Pacientov je potrebné vyhodnotiť po 6 týždňoch a ak sa neprejaví žiadny účinok, malo by sa zvážiť zastavenie liečby. Pri klinických skúškach trvala liečba pacientov 16 týždňov. Po vysadení mali lézie tendenciu vrátiť sa po 4 týždňoch. Preto sa odporúča posúdiť pacientov po 4 týždňoch od zastavenia liečby.

Pacienti s poruchami funkcie obličiek

U pacientov s poruchami funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadne prispôsobenie dávkovania.

Pacienti s poruchami funkcie pečene

Pacientom s poruchami funkcie pečene a pacientom, ktorí užívajú potenciálne hepatotoxické lieky sa ORACEA má podávať opatrne (pozri časť 4.4).

Deti a dospievajúci

Doxycyklín je kontraindikovaný u detí do 12 rokov (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na iné tetracyklíny alebo na niektorú pomocnú látku.

Dojčatá a deti mladšie ako 12 rokov.

Gravidita v druhom a treťom trimestri (pozri časť 4.6).

Pacientom s výskytom alebo podozrením na achlorhydriu alebo pacientom, ktorí podstúpili chirurgický zákrok bypass alebo odstránenie dvanástnika, sa doxycyklín nesmie predpísať.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

ORACEA obsahuje doxycyklín v zložení určenom na dosahovanie hladiny v plazme pod antimikrobiálnou hranicou. ORACEA sa nesmie používať na liečbu infekcií spôsobených organizmami náchylnými (alebo s podozrením na náchylnosť) na doxycyklín.

Dávkovanie tetracyklínov v pevnej forme môže spôsobiť podráždenie pažeráka a tvorbu vredov. Aby sa predišlo podráždeniu pažeráka a tvorbe vredov, tento liek je potrebné zapíť dostatočným množstvom tekutiny (vody) (pozri časť 4.2). ORACEA sa má prehltnúť vzpriamene posediačky alebo postojáčky.

Hoci sa počas klinických testov lieku ORACEA nepreukázalo premnoženie oportúnnych mikroorganizmov, napr. kvasiniek, liečenie tetracyklínmi vo vyšších dávkach môže mať za následok premnoženie nenáchylných mikroorganizmov, vrátane plesní. Hoci sa to počas klinických testov s liekom ORACEA nezistilo, užívanie tetracyklínov vo vyšších dávkach môže zvýšiť výskyt vaginálnej kandidózy. Pacienti so zaznamenanou predispozíciou na nadmerný rast kandidózy majú liek ORACEA užívať opatrne. Pri podozrení sa superinfekciu je potrebné prijať vhodné opatrenia, vrátane zváženia vysadenia lieku ORACEA.

Liečba vyššími dávkami tetracyklínov je spojená s výskytom odolných črevných baktérií, ako sú napr. enterokoky a enterobaktérie. Hoci sa to počas klinických testov s nízkymi dávkami doxycyklínu (40 mg denne) nepozorovalo, riziko rozvinutia odolnosti v normálnej mikroflóre sa u pacientov liečených liekom ORACEA nedá vylúčiť.

Hladiny doxycyklínu v krvi u pacientov liečených liekom ORACEA sú nižšie ako u pacientov liečených bežnými antimikrobiálnymi prípravkami s doxycyklínom. Keďže však neexistujú žiadne údaje na podporu bezpečnosti pri poruchách funkcie pečene pri tejto nižšej dávke, pacientom s poruchami funkcie pečene a pacientom, ktorí užívajú potenciálne hepatotoxické lieky sa ORACEA má podávať opatrne. Antianabolické účinky tetracyklínov môžu spôsobiť nárast dusíka močoviny v krvi (BUN). Doterajšie štúdie naznačujú, že sa to nevyskytuje užívaním doxycyklínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Opatrnosť sa vyžaduje pri liečbe pacientov s ťažkou myasténiou, u ktorých existuje riziko zhoršenia stavu.

Všetkých pacientov, ktorí užívajú doxycyklín, vrátane lieku ORACEA, je potrebné upozorniť, aby sa počas užívania doxycyklínu vyhýbali nadmernému slnečnému svetlu alebo umelému ultrafialovému svetlu a aby prerušili liečbu, ak sa u nich vyskytne fototoxicita (napr. vyrážka). Je potrebné zvážiť používanie opaľovacieho krému. Liečba by sa mala skončiť už pri prvých príznakoch fotosenzitivity.

Pri užívaní spolu s antimikrobiálnymi liekmi existuje riziko rozvinutia pseudomembranóznej kolitídy pri liečbe doxycyklínom. V prípade výskytu hnačky počas liečby liekom ORACEA je potrebné zvážiť možnosť pseudomembranóznej kolitídy a začať primeranú liečbu. To môže zahŕňať vysadenie doxycyklínu a zavedenie špecifickej antibiotickej liečby. Za týchto okolností by sa nemali používať látky spomaľujúce peristaltiku.

ORACEA by sa nemala užívať u pacientov s očnými prejavmi ružovky (očná ružovka a/alebo blefaritída/meibomitída), pretože v tejto populácii je nedostatok údajov o účinnosti a bezpečnosti. Ak sa tieto prejavy objavia počas liečby, Oracea sa má vysadiť a pacient by mal navštíviť očného lekára.

U ľudí môže užívanie tetracyklínov počas rastu zubov spôsobiť trvalé sfarbenie zubov (žltó-sivo-hnedé). Táto reakcia je bežnejšia pri dlhodobom užívaní lieku, ale bola pozorovaná aj po opakovaných krátkodobých užívaniach. Taktiež sa vyskytlo nedostatočné vyvinutie zubnej skloviny. Pokiaľ ide o iné tetracyklíny, doxycyklín tvorí stabilný komplex vápnika vo všetkých tkanivách s tvorbou kostí. U nedonosených detí sa pri ústnom podaní tetracyklínu v dávkach 25 mg/kg každých 6 hodín pozorovalo spomalenie rastu kosti predkolenia. Preukázalo sa, že táto reakcia je zvrátna po vysadení lieku.

V prípade závažnej akútnej hypersenzitívnej reakcie (napr. anafylaktická reakcia) sa liečba liekom ORACEA musí okamžite zastaviť a musia sa vykonať zvyčajné núdzové opatrenia (podanie antihistaminík, kortikosteroidov, sympatikomimetík a v prípade potreby umelé dýchanie).

Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením známym ako fruktózová intolerancia, glukózo-galaktózová malabsorpcia alebo sacharózo-izomaltázová nedostatočnosť, nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce odporúčania týkajúce sa možných interakcií doxycyklínu s inými liekmi sú založené na skúsenostiach s väčšími dávkami, ktoré sa všeobecne používajú v antimikrobiálnych prípravkoch s doxycyklínom, a nie s liekom ORACEA. V súčasnosti však neexistujú dostatočné údaje na ubezpečenie, že interakcie popísané s vyššími dávkami doxycyklínu s nevyskytnú s liekom ORACEA.

Interakcie ovplyvňujúce doxycyklín:

Vstrebávanie doxycyklínu v tráviacom ústrojenstve môže byť spomalené dvoj- alebo trojmocnými iónmi, ako sú napríklad hliník, zinok, vápnik (napr. v mlieku alebo mliečnych výrobkoch a ovocných džúsoch s obsahom vápnika), horčíkom (napr. v antacidách) alebo prípravkami s obsahom železa, aktívnym uhlím, cholestyramínom, bizmut chelátmi a sukralfátom. Preto by sa takéto lieky alebo potraviny mali prijímať až po 2 až 3 hodinách od užitia doxycyklínu.

Lieky, ktoré zvyšujú žalúdočné pH, môžu znížiť vstrebávanie doxycyklínu, a *mali by sa užívať aspoň 2 hodiny po doxycyklíne*.

Quinapril môže znížiť vstrebávanie doxycyklínu z dôvodu vysokého obsahu horčíka v tabletkách quinaprilu.

Rifampicín, barbituráty, karbamazepín, difenylhydantoín, primidon, fenytoín a chronické požívanie alkoholu môžu zrýchliť rozklad doxycyklínu v dôsledku indukcie enzýmov v pečeni, a tým znížením polčasu rozpadu. Môže to mať za následok nízke koncentrácie doxycyklínu.

Bolo hlásené, že súčasné užívanie cyklosporínu znižuje polčas rozpadu doxycyklínu.

Interakcie ovplyvňujúce užívanie iných liekov:

Súbežné užívanie sa neodporúča:

Keď sa doxycyklín podáva krátko pred, počas alebo po užívaní izotretinoínu, existuje možnosť, že potenciácia medzi liekmi spôsobí zvrátné zvýšenie tlaku vo vnútrolebečnej dutine (pseudotumor cerebri). Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu.

Bakteriostatické lieky vrátane doxycyklinu môžu narúšať bakteriocídnu činnosť penicilínu a betalaktámových antibiotík. Preto sa odporúča súčasne neužívať doxycyklín a betalaktámové antibiotiká.

Ďalšie interakcie:

Bolo hlásené, že súčasné užívanie tetracyklínov a metoxyfluránu má za následok smrteľnú otravu obličiek.

Preukázalo sa, že doxycyklín zvyšuje hypoglykemický efekt perorálnych antidiabetických látok so sulfonylureou. V prípade podávania v kombinácii s týmito liekmi je potrebné sledovať hladinu glukózy v krvi a v prípade potreby znížiť dávky sulfonylurey.

Preukázalo sa, že doxycyklín potláča činnosť protrombínu v plazme, čím zosilňuje účinok antikoagulantov dikumarolového typu. V prípade podávania v kombinácii s týmito látkami je potrebné sledovať parametre koagulácie, vrátane INR, a v prípade potreby znížiť dávky antikoagulantu. Je potrebné mať na pamäti možnosť zvýšeného rizika výskytu krvácania.

Tetracyklíny užívané súčasne s perorálnymi kontraceptívami mali v niekoľkých prípadoch za následok intermenštruačné krvácanie alebo graviditu.

4.6 Gravidita a laktácia

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok. U ľudí užívanie tetracyklínov u malého počtu tehotných žien doteraz neodhalilo žiadne špecifické malformácie.

Podávanie tetracyklínov počas druhého a tretieho trimestra má za následok trvalú zmenu farby mliečnych zubov dieťaťa. V dôsledku toho je doxycyklín kontraindikovaný počas *druhého a tretieho trimestra* gravidity (pozri časť 4.3).

Do materského mlieka dojčiacich žien sa vylučujú nízke hladiny tetracyklínov. Dojčiace matky môžu doxycyklín užívať len krátkodobo. Dlhodobé užívanie doxycyklinu môže mať za následok značnú absorpciu u dojčťa, a preto sa neodporúča v dôsledku teoretického rizika zmeny farby zubov a pomalšieho rastu kostí dojčťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Doxycyklín nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V kľúčových placebom kontrolovaných štúdiách s liekom ORACEA u pacientov s ružovkou bola počas 16 týždňov 269 pacientom podávaná ORACEA 40 mg raz denne a 268 pacientom bolo podávané placebo. Nežiaduce tráviace účinky sa celkovo vyskytli vo väčšej miere u pacientov s liekom ORACEA (13,4 %), než u pacientov s placebom (8,6 %). Najčastejšie nežiaduce účinky u pacientov s liekom ORACEA, t. j. také, ktoré sa vyskytli s frekvenciou vyššou ako 3 % pacientov s ORACEA a s aspoň o 1 % vyššou frekvenciou ako u pacientov s placebom, boli zápal nosohltana, hnačka a hypertenzia.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky lieku ORACEA v pivotných klinických štúdiách, t. j. ktoré vykázali vyššiu frekvenciu u pacientov s liekom ORACEA, než u pacientov s placebom ($\geq 1\%$).

Nežiaduce účinky hlásené pre tetracyklínové antibiotiká ako triedu sú uvedené za tabuľkou.

Používajú sa nasledujúce kategórie frekvencie výskytu:

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Menej časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$

Nežiaduce účinky^a lieku ORACEA v pivotných placebom kontrolovaných štúdiách na ružovke:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté: Výskyt $\geq 1/100 < 1/10$
Infekcie a nákazy	Zápal nosohltana Zápal prínosových dutín Mykotické infekcie
Psychiatrické poruchy a ochorenia	Úzkosť
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy
Cievne poruchy	Hypertenzia
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Hnačka Bolesť hornej časti brucha Sucho v ústach
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy, spojivového tkaniva	Bolesť chrbta
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Bolesť
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený ASAT Zvýšený tlak krvi Zvýšená LDH krvi Zvýšená glukóza v krvi

^a Definované ako nežiaduce udalosti s častejším výskytom u pacientov s liekom ORACEA ako u pacientov s placebom (aspoň o 1 %)

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované u pacientov, ktorí užívali tetracyklíny:

Infekcie a nákazy:

Veľmi zriedkavé: Anogenitálna kandidóza

Ochorenia krvi a lymfatického systému:

Zriedkavé: Trombocytopénia, neutropénia, eozinofília

Veľmi zriedkavé: Hemolytická anémia

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé: Hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaktickej reakcie

Taktiež bolo hlásené: Pseudoanafylaktická purpura

Poruchy endokrinného systému:

Veľmi zriedkavé: Pri dlhodobom užívaní tetracyklínov bolo hlásené hnedo-čierne mikroskopické sfarbenie tkaniva štítnej žľazy. Funkcia štítnej žľazy je normálna.

Poruchy nervového systému:

Zriedkavé: Benígna intrakraniálna hypertenzia

Veľmi zriedkavé: Vyklenutá fontanela u dojčiat

Ak sa vyvinie dôkaz zvýšeného vnútrolebečného tlaku, liečba by mala prestať. Po vysadení lieku tieto stavy rýchlo vymizli.

Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti:

Zriedkavé: Perikarditída

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu:

Zriedkavé: Nevoľnosť, vracanie, hnačka, anorexia

Veľmi zriedkavé: Glositída, dysfágia, enterokolitída. Zápal pažeráka a pažerákový vred boli najčastejšie hlásené u pacientov, ktorým bola podaná hyklát soľ vo forme kapsúl. Väčšina týchto pacientov užila liek tesne predtým, než išli spať.

Ochorenia pečene a žlčových ciest:

Zriedkavé: Hepatotoxicita

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Zriedkavé: Makulopapulárne a erytematózne vyrážky, fotosenzitivita pokožky, žihľavka

Veľmi zriedkavé: Exfoliatívna dermatitída, angioneurotický edém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy, spojivového tkaniva:

Veľmi zriedkavé: Zhoršený systémový lupus erythematosus

Poruchy obličiek a močovej sústavy:

Zriedkavé: Zvýšená hladina močoviny v krvi

Výskyt nežiaducich účinkov typických pre liekovú triedu tetracyklínu je pri liečení liekom ORACEA menej pravdepodobný z dôvodu nižšej dávky a relatívne nízkych hladín v plazme. Lekár by však vždy mal mať na pamäti možnosť výskytu nežiaducich udalostí a podľa toho sledovať pacienta.

4.9 Predávkovanie

Symptómy:

Doteraz nebola popísaná žiadna závažná akútna toxicita v prípade jedného perorálneho požitia viacerých terapeutických dávok doxycyklínu. V prípade predávkovania však existuje riziko parenchymatického poškodenia pečene a obličiek a pankreatitídy.

Liečba:

Zvyčajná dávka lieku ORACEA je menej ako polovica zvyčajných dávok doxycyklínu používaná na antimikrobiálnu liečbu. Preto by lekári mali mať na pamäti, že v mnohých prípadoch bude mať *predávkovanie* za následok koncentrácie doxycyklínu v krvi v rámci terapeutického rozsahu pre antimikrobiálnu liečbu, pre ktorú existuje väčšie množstvo údajov podporujúcich bezpečnosť lieku. V týchto prípadoch sa odporúča pozorovanie. V prípade značného predávkovania sa liečba doxycyklínom má okamžite zastaviť a treba vykonať symptomatické opatrenia.

Črevné vstrebávanie nevstrebaneho doxycyklínu by sa malo minimalizovať podaním antacid s obsahom solí horčíka alebo vápnika, čím sa vytvoria nevstrebateľné chelátové komplexy s doxycyklínom. Treba zvážiť výplach žalúdka.

Dialýza nemá vplyv na polčas rozpadu séra doxycyklínu, a preto by pri liečbe *predávkovania* nemala význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriálne látky na systémové použitie, tetracyklíny.
ATC kód: J01AA02.

Mechanizmus účinku: Patofyziológia zápalových lézií ružovky je čiastočne prejavom procesu sprostredkovaného neutrofilom. Preukázalo sa, že doxycyklín inhibuje aktivitu neutrofilov a niekoľko prozápalových reakcií, vrátane reakcií súvisiacich s fosfolipázou A₂, endogénnym oxidom dusnatým a interleukínom-6. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Koncentrácia doxycyklínu v plazme po podaní lieku ORACEA je značne nižšia ako hladina vyžadovaná na inhibovanie mikroorganizmov bežne spájaných s bakteriálnymi chorobami.

Mikrobiologické štúdie in vivo pomocou podobnej expozície liečivu počas 6 až 18 mesiacov nepreukázali žiadne účinky na dominantnú bakteriálnu flóru odobratú z ústnej dutiny, pokožky, tráviaceho traktu a vagíny. Nedá sa však vylúčiť, že dlhodobé užívanie lieku Oracea nemôže viesť k výskytu odolných črevných baktérií, ako sú napr. enterobaktérie a enterokoky, ako aj k obohateniu génov rezistentnosti.

ORACEA bola vyhodnotená v dvoch kľúčových, dvojito slepých, placeboom kontrolovaných 16-týždňových štúdiách u 537 pacientov s ružovkou (10 až 40 papúl a pustúl a 2 uzliny alebo menej). V oboch štúdiách bola stredná redukcia celkového počtu zápalových lézií značne vyššia v skupine, ktorá užívala liek ORACEA, než v skupine s placeboom.

Stredná zmena z východiskového bodu po 16 . týždeň v celkovom počte zápalových lézií:

	Štúdia 1		Štúdia 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Stredná zmena z východiskového bodu	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Stredný rozdiel medzi skupinami (95 % interval spoľahlivosti)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
P-hodnota ^a	0,0001		< 0,0001	

^a P-hodnota pre rozdiel v liečbe pri zmene z východiskového bodu (ANOVA)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia:

Doxycyklín sa po perorálnom požití takmer úplne vstrebe. Po perorálnom požití lieku ORACEA boli stredné špičkové koncentrácie v plazme 510 ng/ml po jednej dávke a 600 ng/ml v ustálenom stave (7. deň). Maximálne hladiny plazmy sa spravidla dosahovali po 2 až 3 hodinách od podania. Užitie súčasne s jedlom bohatým na tuky a proteíny vrátane mliečnych produktov znížilo biodostupnosť (AUC) doxycyklínu z lieku ORACEA o približne 20 % a znížilo špičkovú úroveň v plazme o 43 %.

Distribúcia, metabolizmus a eliminácia:

Doxycyklín sa na vyše 90 % viaže na proteíny v plazme a jeho zjavný distribučný objem je 50 l. Hlavné metabolické cesty doxycyklínu neboli identifikované, ale aktivátory enzýmov skracujú polčas rozpadu doxycyklínu.

Doxycyklín sa vylučuje v moči a v stolici ako nezmenené liečivo. 40 až 60 % podanej dávky je zistiteľné v moči do 92 hodín a približne 30 % v stolici. Koncový polčas eliminácie doxycyklínu po podaní lieku ORACEA bol približne 21 hodín pri jednej dávke a 23 hodín v ustálenom stave.

Farmakokinetika u osobitných populácií:

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa polčas rozpadu doxycyklínu významne nemení. Počas hemodialýzy sa doxycyklín neodbúrava vo veľkom rozsahu.

Informácie o farmakokinetike doxycyklínu u pacientov s poruchou pečene nie sú známe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Medzi nežiaduce reakcie v štúdiách opakovaných dávok na zvieratách patrili hyperpigmentácia štítnej žľazy a tubulárna degenerácia obličiek. Tieto účinky boli pozorované pri 1,5 až 2-násobných hladinách expozície než u ľudí, ktorým bola podaná ORACEA v navrhovanej dávke. Klinický význam týchto zistení zostáva neznámy.

Preukázalo sa, že doxycyklín nemá mutagénnu aktivitu a nepreukázali sa presvedčivé dôkazy o klastogénnej aktivite. V štúdiách karcinogenity na potkanoch neboli na samiciach pozorované zvýšené výskyty benígnych nádorov prsnej žľazy (fibroadenóm), maternice (polyp) a štítnej žľazy (adenóm C-bunky).

U potkanov spôsobili dávky doxycyklínu 50 mg/kg/deň pokles priamočiarej rýchlosti spermií, ale neovplyvnili samčiu lebo samičiu plodnosť ani morfológiu spermií. Pri tejto dávke bola systematická expozícia pozorovaná u potkanov pravdepodobne štvornásobná než u ľudí užívajúcich odporúčanú dávku lieku ORACEA. Pri dávkach vyšších ako 50 mg/kg/deň bola u potkanov nepriaznivo ovplyvnená plodnosť a reprodukčná schopnosť. Štúdie perinatálnej a postnatálnej toxicity u potkanov neodhalili žiadne závažné účinky pri terapeutických dávkach. Je známe, že doxycyklín prechádza placentou a údaje v literatúre naznačujú, že tetracyklíny môžu mať toxické účinky na vývoj plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obal kapsuly

Želatína

Čierny oxid železitý

Červený oxid železitý

Žltý oxid železitý

Oxid titaničitý

Tlačový atrament

Šelak

Propylénglykol

Čierny oxid železitý

Hliníkový lak Indigokarmín

Hliníkový lak Červená alura AC

Hliníkový lak Brilantná modrá FCF

Hliníkový lak Žltá D a C č. 10

Opacode čierna S-1-8115

Opacode čierna S-1-8114

Obsah kapsuly

Hypromelóza

Kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1)

Trietylitrát

Mastenec

Opadry *běžová YS-I-17274-A* (Hypromelóza 3cP/6cP, oxid titaničitý, makrogol 400, žltý oxid železitý, červený oxid železitý, polysorbát 80)

Cukrové guľôčky (kukuričný škrob, sacharóza)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/PVC/aklar blister

Veľkosť balenia: 56 kapsúl v 4 stripoch po 14 ks

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne špeciálne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri prílohu I – má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

B. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

ORACEA 40 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Doxycyklín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 40 mg doxycyklínu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj sacharózu
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Prehĺtajte celé, nedrviť ani nežuť. Zapite vodou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

[Pozri prílohu I – má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

HLINÍK/PVC/AKLAR BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

ORACEA 40 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Doxycyklín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri prílohu I – má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

C. PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

ORACEA 40 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Doxycyklín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je ORACEA a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete liek ORACEA
3. Ako užívať liek ORACEA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek ORACEA
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE ORACEA A NA ČO SA POUŽÍVA

ORACEA je liek na užívanie u dospelých na zmiernenie vyrážok alebo červených hrčiek na tvári spôsobených ochorením s názvom ružovka.

2. SKÔR AKO UŽIJETE LIEK ORACEA

Neužívajte ORACEA:

- keď ste alergickí (precitlivení) na niektorý liek triedy tetracyklínov, vrátane doxycyklínu alebo minocyklínu, alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku ORACEA (pozri časť 6),
- keď ste tehotná, ORACEA sa nemá užívať od 4. mesiaca, pretože môže uškodiť plodu. Ak počas užívania lieku ORACEA máte podozrenie alebo zistíte tehotenstvo, ihneď sa obráťte na svojho lekára,
- keď máte ochorenie spôsobujúce nedostatok kyseliny v žalúdku (achlorhydria) alebo ak ste podstúpili chirurgický zákrok na hornej časti čreva (dvanástniku).

ORACEA sa nesmie podávať dojčatám a deťom do 12 rokov, pretože môže spôsobiť trvalé sfarbenie zubov alebo problémy pri raste zubov.

Buďte zvlášť opatrní pri užívaní lieku ORACEA

Informujte svojho lekára

- ak máte chorobu pečene
- ak máte sklon k nadmernému rastu kandidózy (kvasinkové ochorenie) alebo práve máte kvasinkovú alebo hubovú infekciu v ústach alebo vagíne
- ak trpíte ochorením svalov s názvom ťažká myasténia
- ak trpíte kolitídou (zápal hrubého čreva)
- ak trpíte podráždením pažeráka alebo tvorbou vredov
- ak máte typ ružovky, ktorý postihuje oči
- ak vystavujete pokožku silnému slnečnému svetlu alebo umelému slnečnému svetlu, pretože u niektorých osôb, ktoré užívajú doxycyklín, sa môže vyskytnúť závažnejšie spálenie od

slnka. Na zníženie rizika spálenia od slnka musíte zvážiť používanie opaľovacieho krému a ak sa spálite, prestaňte užívať liek ORACEA.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

ORACEA a niektoré iné lieky nemusia pri súčasnom užívaní fungovať správne. Oznámte svojmu lekárovi, aké lieky užívate alebo plánujete užívať počas užívania lieku ORACEA.

- ORACEA by sa nemala užívať súčasne s izotretinoínom z dôvodu rizika zvýšeného tlaku v mozgu. Izotretinoín sa predpisuje pacientom so závažnými prípadmi akné.
- Neužívajte antacidá (lieky na zníženie kyslosti), multivitamíny ani iné produkty s obsahom vápnika (napr. mlieko alebo mliečnych výrobky a ovocné džúsy s obsahom vápnika), hliníka, horčíka (vrátane tabliet quinaprilu, ktoré sa užívajú na vysoký tlak krvi), železa alebo vžmutu, ani cholestyramín, aktívne uhlie alebo sukralfát skôr, než po uplynutí 2 až 3 hodín po užití lieku ORACEA. Tieto lieky môžu znížiť účinnosť lieku ORACEA, ak sa užívajú v rovnakom čase.
- Iné lieky na vredy alebo pálenie záhy môžu taktiež znížiť účinnosť lieku ORACEA a mali by sa užívať najskôr po 2 hodinách od užitia lieku ORACEA.
- Ak užívate lieky na riedenie krvi, môže byť potrebné, aby Vám lekár upravil ich dávkovanie.
- Ak užívate niektoré lieky na cukrovku, môže byť potrebné, aby lekár skontroloval, či netreba upraviť ich dávkovanie.
- Existuje možnosť, že ORACEA zníži účinnosť perorálnych kontraceptív (lieky proti počatiu užívané ústami), čo môže mať za následok otehotnenie.
- ORACEA môže znížiť účinnosť niektorých antibiotík, vrátane penicilínov.
- Užívanie barbiturátov (pilulky na spanie alebo krátkodobé lieky proti bolesti), rifampicínu (tuberkulóza), karbamazepínu (epilepsia), difenylhydantoínu and fenytoínu (mozgové záchvaty), primidonu (antikonvulzívum-liek proti kŕčom) alebo cyklosporínu (transplantácia orgánov) môže skrátiť čas, počas ktorého ORACEA zostáva aktívna vo Vašom tele.
- Užívanie lieku ORACEA s celkovým anestetikom (látka spôsobujúca znecitlivenie) metoxyfluránom môže spôsobiť závažné poškodenie obličiek.

Užívanie lieku ORACEA s jedlom a nápojmi

Liek ORACEA vždy zapite dostatočným množstvom vody, aby sa kapsula dostala priamo do žalúdka, pretože sa tým zníži riziko podráždenia alebo vredu v hrdle alebo v pažeráku.

Neužívajte mlieko ani mliečne výrobky súčasne s liekom ORACEA, pretože tieto výrobky obsahujú vápnik, ktorý môže znížiť účinnosť lieku ORACEA. Mliečne výrobky pite alebo jedzte najskôr po 2 až 3 hodinách od užitia dennej dávky lieku ORACEA.

Tehotenstvo a dojčenie

ORACEA sa nesmie užívať *pocas tehotenstva, pretože môže u plodu spôsobiť trvalú zmenu farby zubov.*

ORACEA sa nemá užívať dlhodobo u dojčiacich matiek, pretože môže spôsobiť zmenu farby zubov a pomalší rast kostí dojčaťa.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

ORACEA nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku ORACEA

ORACEA obsahuje cukor (sacharózu). Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, pred užívaním tohto lieku sa obráťte na svojho lekára.

3. AKO UŽÍVAŤ LIEK ORACEA

Liek ORACEA užívajte presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užite jednu kapsulu lieku ORACEA každý deň ráno. Prehltnite celú kapsulu a nežujte ju. Liek ORACEA užívajte posediačky alebo postojačky a zapite ho plným pohárom vody, aby ste sa vyhli podráždeniu hrdla.

Ak užijete viac lieku ORACEA, ako máte

V prípade predávkovania liekom ORACEA existuje riziko poškodenia pečene, obličiek alebo pankreasu.

Ak užijete viac kapsúl lieku ORACEA, ako máte, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.

Ak zabudnete užiť liek ORACEA

Neužívajte dvojitzú dávku, aby ste nahradili vynechanú kapsulu.

Ak prestanete užívať liek ORACEA

Musíte pokračovať v užívaní lieku ORACEA, kým Vám doktor neurčí, aby ste prestali.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa užívania tohto lieku, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, ORACEA môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté vedľajšie účinky

Počas liečby liekom ORACEA sa nasledovné vedľajšie účinky môžu vyskytnúť často (ovplyvňujú 1 až 10 užívateľov zo 100):

- Zápal nosa a hrdla
- Zápal dutín
- Hubové infekcie
- Úzkosť
- Bolesť hlavy
- Vysoký alebo zvýšený krvný tlak
- Hnačka
- Bolesť v hornej časti brucha
- Sucho v ústach
- Bolesť chrbta
- Bolesť
- Zmeny v niektorých krvných testoch (množstvo glukózy v krvi alebo testy funkcie pečene).

Zriedkavé vedľajšie účinky

Počas liečby liekmi triedy, do ktorej patrí aj ORACEA (tetracyklíny), sa nasledovné vedľajšie účinky môžu vyskytnúť zriedka (ovplyvňujú 1 až 10 užívateľov z 10 000):

- Alergická (hypersenzitívna) reakcia v celom tele*
- Zmeny v počte alebo type niektorých krvných buniek
- Zvýšený tlak v mozgu
- Zápal membrány obklopujúcej srdce
- Nevoľnosť, vracanie, nechutenstvo

- Poškodenie pečene
- Vyrážky alebo žihľavka
- Abnormálna reakcia pokožky na slnko
- Zvýšená hladina močoviny v krvi

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Počas liečby liekmi triedy, do ktorej patrí aj ORACEA (tetracyklíny), sa nasledovné vedľajšie účinky môžu vyskytnúť veľmi zriedka (ovplyvňujú menej ako 1 užívateľa z 10 000):

- Alergická reakcia spôsobujúca opuch očí, pier alebo jazyka*
- Kvasinková infekcia v okolí konečníka alebo pohlavných orgánov
- Poškodenie červených krviniek (hemolytická anémia)
- Zápal jazyka
- Ťažkosti s prehĺtaním
- Zápal čreva
- Zápal alebo tvorba vredu v pažeráku
- Zápal pokožky spôsobujúci šupinatosť
- Zhoršenie choroby imunitného systému s názvom systémový lupus erythematosus (SLE)

* Okamžite informujte svojho lekára alebo choďte na pohotovosť, ak trpíte vedľajšími účinkami, ako sú napuchnutá tvár, pery, jazyk a hrdlo, ťažkosti s dýchaním, žihľavka alebo svrbenie pokožky a očí, rýchly pulz (palpitácie) a mdloby. Tieto účinky môžu byť symptómami závažnej alergickej reakcie (precitlivenosť).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ LIEK ORACEA

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neužívajte liek ORACEA po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a blistri za číslom šarže. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnikovi, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo ORACEA obsahuje

Liečivo je doxycyklín. Každá kapsula obsahuje 40 mg doxycyklínu (ako monohydrát).

Ďalšie zložky sú:

hypromelóza, kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1), trietylcitrát, mastenec, opadry béžová YS-1-17274-A (hypromelóza 3cP/6cP, oxid titaničitý, makrogol 400, žltý oxid železitý, červený oxid železitý, polysorbát 80), cukrové guľôčky (kukuričný škrob, sacharóza).

Kapsuly: želatína, čierny oxid železitý, červený oxid železitý, žltý oxid železitý, oxid titaničitý

Tlačový atrament: šelak, propylénglykol, čierny oxid železa, hliníkový lak Indigokarmín, hliníkový lak Červená alura AC, Hliníkový lak Brilantná modrá FCF, hliníkový lak D a C žltá č. 10, Opacode čierna S-1-8115, Opacode čierna S-1-8114.

Ako vyzerá ORACEA a obsah balenia

ORACEA je Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním.
Kapsuly majú béžovú farbu a nesú označenie „CGPI 40“.
Každé balenie obsahuje 56 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri prílohu I – má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

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

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

SE - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním
UK - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním
DE - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním
IE - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním
AT - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním
FI - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním
LU - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním
NL - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním
IT - ORACEA 40 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená v

PRÍLOHA IV

PODMIENKY PRE UDELENIE POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Kompetentné vnútroštátne úrady koordinované referenčným členským štátom zaistia, aby držiteľia povolení na uvedenie na trh splnili nasledujúce podmienky:

Žiadateľ má vykonať postmarketingovú mikrobiologickú štúdiu, aby sa ďalej objasnilo riziko pre objavenie sa rezistencie v črevnej mikroflóre a mikroflóre horného dýchacieho traktu, spojené s dlhodobým použitím lieku Oracea, a zaviazat' sa predložiť protokol štúdie do 3 mesiacov od schválenia. Rozsah, návrh a ciele štúdie by mali byť v súlade s podobnými skúškami publikovanými v literatúre. Žiadateľ má ďalej súhlasiť s tým, že túto štúdiu dokončí a zostaví správu do nejakej primeranej doby (napr. 2 roky) od dátumu schválenia.