

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime name</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmaceutvska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA	40 mg	Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda	Peroralno
Finska		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA	40 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralno
Nemčija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA	40 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralno
Irska		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA ¹	40 mg	Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda	Peroralno
Italija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA	40 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralno
Luksemburg		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA	40 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralno
Nizozemska		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA ²	40 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralno
Švedska		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA	40 mg	Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda	Peroralno

¹ Odobritev imena v teku

² Odobritev imena v teku

Velika Britanija		FGK Representative Service GmbH Heimeranstrasse 35 80339 München, Nemčija	ORACEA	40 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralno
---------------------	--	---	--------	-------	--	-----------

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA ORACEA

Rozacea je dobro poznana kronična kožna bolezen, za katero so značilne pogoste remisije in zagoni. Primarno prizadene obraz in poleg telesnega nelagodja povzroči značilne psihološke težave. Zdravljenje rozacee je v glavnem usmerjeno v zmanjšanje papulopustularnih lezij, pordelost in teleangiektazijo pa je težko lajšati. Edini terapiji, ki sta trenutno odobreni v EU, sta topični terapiji z metronidazolom ali azelainsko kislino, pri katerih je potrebna uporaba dvakrat dnevno, obstaja pa možnost lokalnih neželenih učinkov, kot sta draženje kože in poslabšanje rozacee. Doksiciklin, običajno v odmerku 100-200 mg na dan, se na splošno uporablja v klinični praksi za zdravljenje različnih nalezljivih bolezni že več kot 25 let in ima dobro opisan varnostni profil. V skladu z več mednarodnimi priporočili se doksiciklin tudi pogosto priporoča za zdravljenje rozacee, vendar je odobren le v nekaj državah EU; zato se v klinični praksi pogosto predpisuje uporaba doksiciklina mimo indikacij za dolgoročno zdravljenje (več mesecev do več let) *acne vulgaris*, pri čemer so odmerki na splošno višji (100 mg na dan) od priporočenega odmerka zdravila Oracea (40 mg na dan). To verjetno povzroča večje tveganje neželenih učinkov, kot je razvoj odpornosti pri komenzalni mikroflori. Zato ta vloga za zdravilo Oracea (doksiciklin 40 mg tablete) ni za novo kemijsko molekulo, ampak ima za svoj cilj razvoj oblike za peroralno uporabo enkrat dnevno, ki bi lahko zagotovila ravnovesne plazemske koncentracije doksiciklina na protivnetni ravni, vendar ne na protimikrobni ravni.

Postopek je bil napoten na Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), ki je sprožil številne zadržke preko seznama vprašanj in naknadnega seznama nerešenih zadržkov, ki jih je naslovil na predlagatelja.

Odbor je upošteval, da je bila varnost doksiciklina (100-200 mg na dan) dokazana v več desetletjih klinične uporabe, kar zagotavlja toleranco manjših odmerkov zdravila Oracea. V kliničnih študijah niso odkrili resnih neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem, hkrati pa toleranca ni odvisna od spola, starosti ali resnosti bolezni. V nasprotju z velikimi, protimikrobnimi odmerki doksiciklina, ki lahko povzročijo razvoj odpornosti in preraščanje oportunističnih povzročiteljev, izkušnje v dolgoročnih kliničnih preskušanjih z doksiciklinom 40 mg/dan potrjujejo dobro toleranco doksiciklina pri tej ravni odmerkov za dolgoročno zdravljenje. V obdobju trženja zdravila niso odkrili nobenih novih varnostnih zadržkov. Ocenjujejo, da so od odobritve do novembra 2007 v lekarnah v ZDA izdali zdravilo Oracea na več kot 400 000 receptov, pri čemer v obdobju trženja zdravila niso odkrili nobenih novih varnostnih zadržkov.

Predlagatelj je dokazal klinično učinkovitost zdravila Oracea kot monoterapije za zmanjšanje števila papulo-pustularnih lezij v dveh dvojno zaslepljenih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze, v kateri je bilo vključenih več kot 530 bolnikov. V obeh študijah so dokazali bistveno superiornost zdravila Oracea v primerjavi s placebom. Ker formalne študije odmerka in odziva niso bile opravljene, so podatke študij III. faze analizirali za dokaz odvisnosti med odmerkom in učinkovitostjo. Zaključek predlagatelja je bil, da višji odmerki v mg/kg povzročijo višje plazemske koncentracije brez zvečanja klinične učinkovitosti ter da protivnetni odmerek doksiciklina (40-mg oblika) zagotavlja največjo protivnetno učinkovitost pri zdravljenju rozacee. Poleg tega preliminarni rezultati študije primerjave zdravila Oracea (40 mg doksiciklina) z odmerkom 100 mg doksiciklina dnevno, oboje sočasno s topičnim metronidazolom, podpirajo hipotezo ne-manjvrednosti režima odmerjanja zdravila Oracea. Odbor CHMP meni, da učinkovitost lahko štejemo za zadostno dokazano v populacijah, preučenih v predloženih študijah III. faze, če predlagana indikacija odraža primarni kazalnik izida ključnih študij, kar je trenutno predlagano.

Predlagatelj je odgovoril na zadržek, da ni predložil študije s komparatorjem, z argumentom, da nadzorovano klinično preskušanje z aktivnim komparatorjem, kot je sistemski doksiciklin, ni potrebno, saj je bil razvojni program v skladu z več priporočili ICH, CPMP/ICH/291/95 in CPMP/ICH/135/95, ki ne zahtevajo uporabe aktivnega komparatorja, ter s priporočilom E10 za izbiro kontrolnih skupin v kliničnih preskušanjih (CPMP/ICH/364/96), ki podpira uporabo kontrolne skupine

s placebom, kot najprimernejšo zasnovo v primerih, ko je to etično in praktično izvedljivo. Predlagatelj je menil, da študije s primerjanjem z drugimi aktivnimi zdraviljenji v primeru zdravila Oracea niso bile praktične ali utemeljene. Poleg tega je dobro poznanih komparatorjev malo, saj ima malo držav EU za doksiciklin (100 mg dnevno) odobreno indikacijo rozacee, kar bi povzročilo dodatne izzive pri preučevanju dveh neodobrenih zdravil (100 mg doksiciklina in zdravila Oracea) v enem kliničnem preskušanju. Kljub temu so bile opravljene študije za primerjavo učinkovitosti in varnosti zdravila Oracea v povezavi z aktivnim zdravljenjem, kot je metronidazol, v katerih so dokazali, da je kombinacija zdravila Oracea in metronidazola bistveno superiornejša od samega metronidazola ter da ni razlike v učinkovitosti med majhnim in velikim odmerkom doksiciklina. Odbor CHMP se je strinjal s priporočili ICH in navedel, da aktivni komparator ni potreben, če je uporaba placeba v kontrolni skupini etična in praktično dostopna. Meni, da indikacija rozacee, kakor je bila opredeljena v vključitvenih kriterijih študije, izpolnjuje te pogoje. Zato je Odbor štel klinično učinkovitost zdravila Oracea za zadostno dokazano v dveh s placebom nadzorovanih študijah III. faze, vprašanje pa za rešeno.

V zvezi s tveganjem o indukciji odpornosti je predlagatelj predložil podatke več študij, ki kažejo, da odmerek 100 mg doksiciklina povzroči pomemben pojav odpornih sevov v ustni in črevesni mikroflori. V šestih študijah so preučili ta pojav pri nizkem odmerku doksiciklina (40 mg na dan), osredotočili pa so se na črevesno mikrofloro, subgingivalno mikrofloro ter slino in kožno floro. V dvojno zaslepljeni, s placebom nadzorovani študiji vpliva 20 mg doksiciklina iz leta 2005 so Walker et al dokazali, da ta odmerek ne povzroči statistično pomembnih razlik med aktivno skupino in placebo skupino v pojavnosti bakterij, odpornih proti doksiciklinu, ali večkratno odpornih bakterij v blatu ali nožničnih vzorcih. V zvezi z izpostavljenostjo bakterij doksiciklinu na ciljnim mestu se je predlagatelj skliceval na več objav, kjer je navedeno, da so nastale koncentracije protibakterijsko aktivnega zdravila zelo nizke, kar povzroči zelo majhno tveganje pritiska na odpornost. Po uporabi 40 mg oblike doksiciklina z modificiranim sproščanjem so največje izločene koncentracije doksiciklina od 0,03 do 0,16 mg/l za vse mehanizme izločanja. Upoštevati je treba vezavo doksiciklina na plazemske beljakovine, epidermalno tkivo in blato, saj je po peroralni uporabi 40 mg doksiciklina protibakterijsko aktivna le prosta frakcija (10 %) doksiciklina. Predlagatelj je tudi predložil podatke šestih s placebom nadzorovanih študij, opravljenih na več kot 400 bolnikih, kjer ni dokazov po povečani odpornosti mikrobne flore prebavil (blato), nožnice, kože, sline ali zobnih oblog po dolgoročnem zdravljenju z doksiciklinom 40 mg/dan za 6 do 18 mesecev, kar je v skladu s farmakokinetičnimi raziskavami izpostavljenosti na ciljnim mestu. Ker je na podlagi teh števil k znanstveno utemeljen zaključek, da učinka majhnega odmerka doksiciklina na normalno naseljeno floro, vključno z *E. coli*, enterokoki, stafilokoki in streptokoki skoraj ni, je Odbor zaključil, da je tveganje indukcije razvoja odpornosti zanemarljivo.

Odbor CHMP priznava, da razpoložljive študije in farmakokinetični podatki kažejo na manjšo verjetnost indukcije odpornosti pri normalnem mikrobiotu z zdravilom Oracea (40 mg doksiciklina na dan) kot s 100 mg doksiciklina na dan, zato ne šteje tega zadržka za večjo oviro, ki bi onemogočala odobritev zdravila. Vendar je večje znanje o ekoloških učinkih dolgoročnega dajanja majhnih odmerkov doksiciklina zelo zaželeno, zato je bil predlagatelj naprošen, da se za validacijo podatkov obveže k predložitvi študijskega protokola dobro zasnovane klinične študije v obdobju trženja zdravila, v kateri bi raziskali pojav odpornosti pri ustreznih bakterijskih skupinah v črevesju in zgornjih dihalih, ter da študijo izvede v 3 mesecih od odobritve. Podatke iz omenjene študije mora posredovati ustreznim nacionalnim pristojnim organom v vrednotenje. Predlagatelj je bil naprošen, da podatke o tem zadržku predstavi v poglavjih 4.4 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Na koncu je odbor CHMP tudi potrdil težavno razvrščanje rozacee v podskupine, ker se med podtipi boleznih simptomi pogosto prekrivajo, ter ugotovil, da je zdravilo Oracea usmerjeno k zdravljenju papul in pustul in ne zdravljenju rozacee kot celote ali zdravljenju specifičnega podtipa. Odbor je bil tudi zadovoljen z razlago izključitvenih kriterijev glede števila nodulov, saj v predlagani indikaciji ni naveden učinek na nodule. Odbor v zvezi z eritemom meni, da kljub odsotnosti dokazov pozitivnega učinka na eritem, ni indikacij kakršnegakoli tveganja poslabšanja eritema med zdravljenjem z zdravilom Oracea. Poleg tega je Odbor menil, da čeprav učinkovitost doksiciklina 40 mg na dan za bolnike z očesno rozaceo ni dokazana, predloženi podatki iz literature in rezultati dveh s placebom

nadzorovanih študij ne kažejo specifičnih varnostnih zadržkov v tej podskupini. Odbor je predlagal dopolnitev poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila, da se čimbolj zmanjša tveganje odrekovanja zdravljenja v primeru očesne rozacee. Odbor je tudi menil, da je pomembna raziskava, na katero se sklicuje predlagatelj in ki kaže, da dermatologi enostavno prepoznavajo in ocenjujejo papulopustularne lezije, kar omogoča kvalitativno in kvantitativno merjenje, zato se trenutno predložena indikacija šteje za klinično uporabno in praktično.

V zaključku odbor CHMP meni, da je učinkovitost zdravila Oracea za zmanjšanje papulopusturalnih lezij pri odraslih z obrazno rozaceo zadostno dokazana. Obsežne klinične izkušnje z dolgoročnim zdravljenjem z doksiciklinom v velikih odmerkih (100-200 mg dnevno) ter dejstva, da vse študije III. faze kažejo, da bolniki zdravilo Oracea dobro prenašajo in da ima zdravilo s placebom primerljiv varnostni profil. Vendar študije, predložene v zvezi z odsotnostjo tveganja selekcije odpornosti proti antibiotikom pri normalnem mikrobiotu, niso bile štete za popolnoma prepričljive zaradi omejitev uporabljenih metod. Posledično je Odbor zahteval zavezo predlagatelja k izvedbi primerne študije v obdobju trženja zdravila, da se dodatno razjasni tveganje pojava odpornosti pri mikroflori črevesja in zgornjih dihal v povezavi z dolgoročno uporabo zdravila Oracea. Cilj, zasnova in kazalniki izida študije morajo biti v skladu s podobnimi preskušnji, objavljenimi v literaturi, protokol študije pa mora prejeti in potrditi pristojni nacionalni organ referenčne države članice v treh mesecih od odobritve. Predlagatelj mora opraviti to študijo in vložiti poročilo v primernem obdobju (npr. 2 leti) od datuma odobritve. Predlagatelj je bil tudi naprošen, da popravi poglavji 4.4 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila zaradi pomanjkanja izkušenj z bolniki z očesno rozaceo, kar je razvidno iz sprejetega popravljenega navodila za uporabo.

Pri vrednotenju koristi in tveganj zdravila Oracea je bila upoštevana trenutna situacija omejenih možnosti zdravljenja rozacee ter dejstvo, da se zdravilo Oracea pričakuje kot alternativno mednarodnim smernicam, ki priporočajo uporabo doksiciklina (ali drugih tetraciklinskih derivatov) za rozaceo izven obsega indikacij ob povezanem zmanjšanju tveganja neželenih učinkov. Tako Odbor meni, da so koristi trženja systemskega zdravila, kot je Oracea, za trenutno indikacijo večje od tveganja možnih neželenih učinkov, povezanih z razvojem odpornosti, ter da je razmerje med koristmi in tveganjem pozitivno.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor CHMP šteje, da je učinkovitost zdravila Oracea za zmanjšanje papulopustularnih lezij pri odraslih z obrazno rozaceo zadostno dokazana,

- Odbor CHMP meni, da bolniki zdravilo Oracea dobro prenašajo, in je zadovoljen z varnostnim profilom v povezavi z zavezo k izvedbi študije v obdobju trženja, kakor je določeno v Dodatku IV in popravljenem povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki je opredeljen v Dodatki III,

- Odbor CHMP meni, da so koristi trženja systemskega zdravila, kot je Oracea, za trenutno indikacijo večje od tveganja možnih neželenih učinkov, povezanih z razvojem odpornosti, ter da je razmerje med koristmi in tveganjem pozitivno,

Odbor CHMP je priporočil odobritev dopolnila dovoljenj za promet z zdravilom Oracea, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III. Pogoji dovoljenja za promet so navedeni v Dodatku IV.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 40 mg doksiciklina (v obliki monohidrata).

Pomožna snov: Ena trda kapsula vsebuje 102 – 150 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda

Kapsula beige barve, velikost št. 2, ima oznako "CGPI 40".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ORACEA se uporablja za zmanjševanje papulopustularnih lezij pri odraslih bolnikih z rozaceo (pordelost obraza).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli, vključno starostniki:

Dnevni odmerek je 40 mg (1 kapsula). Kapsulo je treba vzeti zjutraj s primerno količino vode, da zmanjšamo tveganje draženja požiralnika in ulceracije. (glejte poglavje 4.4).

Bolnike je treba po 6 tednih pregledati in če učinek ni viden, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. V kliničnih preskušanjih so bolnike zdravili 16 tednov. Po prenehanju zdravljenja so se lezije po 4 tednih ponovno pojavile. Zato priporočamo, da bolnike po 4 tednih po prenehanju zdravljenja ponovno pregledate.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerkov ni potrebno prilagajati.

Jetrna okvara

Pri jemanju zdravilu ORACEA je pri bolnikih z jetrno okvaro ali pri tistih, ki potencialno prejemajo hepatotoksična zdravila potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki

Doksiciklin je kontraindiciran pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, na ostale tetracikline ali katerokoli pomožno snov.

Dojenčki in otroci do 12. leta starosti.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Bolniki, ki imajo, ali pri katerih sumimo, da imajo aklorhidrijo ali so imeli operacijo bypass - obvod dvanajstnika, doksiciklina ne smemo predpisati.

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

Zdravilo ORACEA vsebuje doksiciklin v farmacevtski obliki, ki omogoča nivo plazme pod antimikrobno mejo. Zdravilo ORACEA se ne sme uporabljati za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo organizmi, ki so občutljivi (ali za katere sumimo, da so občutljivi) na doksiciklin.

Trde farmacevtske oblike tetraciklinov lahko povzročajo draženje požiralnika in ulceracijo. Da bi se izognili draženju požiralnika, je treba zdravilo vzeti s primerno količino tekočine (vodo) (glejte poglavje 4.2). Zdravilo ORACEA je treba pogoltniti, medtem ko sedimo vzravnano ali stojimo.

Med kliničnimi preskušnji z zdravilom ORACEA niso zaznali prekomerne rasti oportunističnih mikroorganizmov, kot so kvasovke, vendar se lahko pri višjih odmerkih zdravljenja s tetraciklini pojavi prekomerna rast neobčutljivih mikroorganizmov, vključno gliv. Čeprav med kliničnimi preskušnji z zdravilom ORACEA tega niso zaznali, lahko uporaba tetraciklinov pri višjih odmerkih poveča pojavnost vaginalne kandidaze. Zdravilo ORACEA je treba pri bolnikih, pri katerih je znana nagnjenost h kandidazi, uporabljati previdno. Če sumimo na superinfekcijo, je treba pri zdravljanju z zdravilom ORACEA primerno ukrepati in razmisliti o njegovem prenehanju.

Zdravljenje z višjimi odmerki tetraciklinov je povezano z nastankom odpornih intestinalnih bakterij, kot so enterokoki in enterobakterije. Čeprav tega med kliničnimi preskušnji z nizkimi odmerki doksiciklina (40 mg/dan) niso zaznali, tveganja za nastanek odpornosti na običajno mikrofloro ne moremo izključiti pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ORACEA.

Nivo doksiciklina v krvi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ORACEA, je nižji kot pri tistih, zdravljenih z običajnimi protimikrobnimi farmacevtskimi oblikami doksiciklina. Bolnikom z jetrno okvaro, ali tistim, ki prejemajo potencialno hepatotoksična zdravila je potrebna previdnost pri dajanju zdravila ORACEA, ker ni na voljo podatkov, ki bi podprli varnost uporabe zdravila pri jetrni okvari v nizkih odmerkih. Antianabolno delovanje tetraciklinov lahko povzroči povečanje BUN-a. Do sedaj opravljene študije kažejo, da se to ne pojavi pri uporabi doksiciklina pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo.

Pri zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis je potrebna previdnost, saj se lahko bolezensko stanje poslabša.

Vsem bolnikom, ki prejemajo doksiciklin, vključno z zdravilom ORACEA, je potrebno svetovati, naj se med jemanjem doksiciklina izogibajo prekomernemu izpostavljanju soncu ali umetni ultravijolični svetlobi in naj prenehajo z zdravljenjem v primeru pojava fototoksičnosti (npr. kožni izpuščaj ipd.). Potrebna je uporaba sredstva za zaščito pred UV-žarki ali kreme za sončenje. Ob prvem znaku fotoobčutljivosti je treba nemudoma prenehati z zdravljenjem.

Natanko tako kot pri uporabi ostalih antimikrobnih zdravil, obstaja tveganje, da se tudi zaradi zdravljenja z doksiciklinom razvije psevdomembranozni kolitis. Če se med zdravljenjem z zdravilom ORACEA pojavi diareja, je treba pomisliti na možnost psevdomembranoznega kolitisa in uvedba ustreznega zdravljenja. To lahko vključuje prenehanje zdravljenja z doksiciklinom in uvedba specifičnega antibiotičnega zdravljenja. V takšni situaciji ne smemo dajati sredstev, ki zavirajo peristaltiko.

Zdravila ORACEA se ne sme uporabljati pri bolnikih z očesno manifestacijo rozacee (kot je očesna rozacea in/ali blefaritis/meibomianitis), ker v tej populaciji ni zadostne učinkovitosti in obstaja premalo podatkov o varnosti. Če se te manifestacije pojavijo med zdravljenjem, je treba prenehati z zdravljenjem z zdravilom ORACEA in bolnika napotiti k oftalmologu.

Pri ljudeh lahko uporaba tetraciklinov pri rasti zob povzroči trajno obarvanje zob (rumeno-sivo-rjavo obarvanje). Ta reakcija je bolj običajna med dolgotrajno uporabo zdravila, vendar je bila opažena po večkratnih kratkotrajnih odmerkih. Poročali so tudi o hipoplaziji emajla. Tako kot drugi tetraciklini tudi doksiciklin tvori stabilen kalcijev kompleks v kateremkoli kostnem tkivu. Pri prezgodaj rojenih otrocih, ki so peroralno prejeli tetracikline v odmerku 25 mg/kg vsakih 6 ur, so opazili manjšo rast mečnice. Izkazalo se je, da je ta reakcija reverzibilna, ob prenehanju zdravljenja.

Če se pojavi huda akutna preobčutljivostna reakcija (npr. anafilaksa), je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z zdravilom ORACEA in nuditi prvo pomoč (npr. dajanje antihistaminikov, kortikosteroidov, simpatomimetikov in po potrebi umetno dihanje).

Bolniki z redkimi dednimi boleznimi, kot so intoleranca na fruktozo, malabsorpcija glukoze-galaktoze ali insuficienca saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Priporočila, ki so navedena spodaj, glede potencialnega medsebojnega delovanja doksiciklina in drugih zdravil temeljijo na izkušnjah z višjimi odmerki, ki se običajno uporabljajo v antimikrobnih farmacevtskih oblikah doksiciklina, in ne pri zdravilu ORACEA. Trenutno je še premalo podatkov, da bi lahko z gotovostjo trdili, da se opisane interakcije z visokimi odmerki doksiciklina ne bodo pojavile tudi pri zdravilu ORACEA.

Interakcije, ki vplivajo na doksiciklin:

Absorpcijo doksiciklina iz gastrointestinalnega trakta lahko zavirajo dvovalentni ali trivalentni ioni, kot so aluminij, cink, kalcij (ki se na primer nahaja v mleku, mlečnih izdelkih in sadnih sokovih, ki vsebujejo kalcij); magnezij (ki se na primer nahaja v antacidih); ali železovi pripravki, aktivno oglje, holestiramin, bizmutovi kelati in sukralfat. Zato je treba ta zdravila ali hrano zaužiti 2 do 3 urah po prejemu doksiciklina.

Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu, lahko zmanjšajo absorpcijo doksiciklina, zato jih je treba vzeti vsaj 2 uri po doksiciklinu.

Kvinapril lahko zmanjša absorpcijo doksiciklina zaradi visoke vsebnosti magnezija v tabletah kvinaprila.

Rifampicin, barbiturati, karbamazepin, difenilhidantoin, primidon, fenitoin in kronična zloraba alkohola lahko pospešijo razkroj doksiciklina zaradi encimske indukcije v jetrih, s čimer se zmanjša njegova razpolovna doba. Lahko pride do nižjih koncentracij doksiciklina.

Poročali so, da hkratna uporaba ciklosporina zmanjšuje razpolovno dobo doksiciklina.

Interakcije, ki vplivajo na druga zdravila:

Sočasna uporaba se odsvetuje:

Kadar se doksiciklin jemlje tik pred ali med dajanjem izotretinoina ali po zdravljenju z njim, obstaja možnost, da bo povečan učinek med zdravili povzročil zvišanje reverzibilnega tlaka v znotrajlobanjski votlini (pseudotumour cerebri). Zato se je treba sočasni uporabi izogibati.

Bakteriostatiki, med katere sodi doksiciklin, lahko vplivajo na bakteriocidno delovanje penicilina in betalaktamskih antibiotikov. Zato kombinacijo doksiciklina in betalaktamskih antibiotikov odsvetujemo .

Druge interakcije:

Poročali so, da lahko uporaba tetraciklinov v kombinaciji z metoksifluranom povzroči usodno ledvično toksičnost.

Doksiciklin poveča hipoglikemični učinek sulfonilsečninskih peroralnih antidiabetikov. Če se ga daje v kombinaciji s temi zdravili, je treba spremljati nivo glukoze v krvi in po potrebi odmerke sulfonilsečnine zmanjšati.

Doksiciklin zmanjša aktivnost protrombina v plazmi, s čimer se poveča učinek antikoagulantov dikumarolskega tipa. Če se ga daje v kombinaciji s temi zdravili, je treba spremljati koagulacijske parametre, vključno z INR, in po potrebi odmerke antikoagulacijskih zdravil zmanjšati. Treba je upoštevati možnost večjega tveganja krvavitev.

Sočasna uporaba tetraciklinov s peroralnimi kontraceptivi je v nekaj primerih povzročila spontano izvenciklično krvavitev ali nosečnost.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka. Uporaba tetraciklinov v omejenem številu nosečnosti pri ljudeh ni pokazala specifičnih malformacij.

Jemanje tetraciklinov v drugem in tretjem trimesečju povzroči trajno obarvanje mlečnih zob pri otroku. Zdravilo ORACEA je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Nizki odmerki tetraciklinov se izločajo v mleko pri doječih materah. Zato se lahko doksiciklin pri doječih materah uporablja le krajši čas. Pri dolgotrajni uporabi doksiciklina med dojenjem lahko pride do pomembne absorpcije pri dojenčku, zato ga zaradi teoretičnega tveganja obarvanja zob in upočasnitve rasti kosti pri dojenčku odsvetujemo .

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Doksiciklin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V študijah, kontroliranih s placebom, z zdravilom ORACEA pri rozacei, so 269 bolnikov zdravili z zdravilom ORACEA 40 mg enkrat dnevno in 268 bolnikov s placebom 16 tednov. Na splošno so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ORACEA (13,4%), pojavili gastrointestinalni neželeni učinki v večjem meri kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom (8,6%). Najpogosteje poročani neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ORACEA, ki so se pojavili $\geq 3\%$ pogosteje pri zdravilu ORACEA in vsaj 1% pogosteje kot pri placebo, so bili nazofaringitis, diareja in hipertenzija.

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki zdravila ORACEA prejeti iz kliničnih študij. Ti neželeni učinki so se za $\geq 1\%$ pojavljali pogosteje pri zdravilu ORACEA kot pri placebo. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi tetraciklinskih antibiotikov, so navedene v spodnji preglednici. Navedba pogostnosti:

Pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki:	$< 1/10.000$

Neželeni učinki^a zdravila ORACEA v študijah rozacee, kontroliranih s placebom:

Razvrstitev po sistemu MedDRA	Pogosti: Pogostnost $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis sinusitis glivična infekcija
Psihiatrične motnje	anksioznost
Bolezni živčevja	sinusni glavobol
Žilne bolezni	hipertenzija
Bolezni prebavil	diareja abdominalna bolečina, zgornja suha usta
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina
Preiskave	zvišan ASAT zvišan krvni tlak zvišan krvni LDH zvišana glukoza v krvi

^a Definiran kot neželeni učinki, za katere je bila pogostnost pri zdravilu ORACEA višja kot pri placebo (za vsaj 1%)

Naslednje neželene učinke so zaznali pri bolnikih, ki so prejeli tetracikline:

Infekcijske in parazitske bolezni:

Zelo redki: Anogenitalna kandidoza

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Redki: Trombocitopenija, nevtropenija, eozinofilija

Zelo redki: Hemolitična anemija

Bolezni imunskega sistema:

Redki: Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo

Poročali so tudi o: Anafilaktoidni purpuri

Bolezni endokrinega sistema:

Zelo redki: O rjavo-črnem mikroskopskem obarvanju tkiva ščitnice so poročali po dolgotrajni uporabi tetraciklinov. Ščitnična funkcija je normalna.

Bolezni živčevja:

Redki: Benigna intrakranialna hipertenzija

Zelo redki: Izbočena fontanela pri dojenčkih

Z zdravljenjem je treba prenehati, če se pojavi povišan intrakranialni tlak. To stanje je hitro izzvenelo, ko so prenehali z zdravljenjem.

Srčne bolezni:

Redki: Perikarditis

Bolezni prebavil:

Redki: Slabost, bruhanje, diareja, anoreksija
Zelo redki: Glositis, disfagija, enterokolitis. O ezofagitisu in ulceraciji požiralnika so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so jim dajali sol hicklata v obliki kapsul. Večina teh bolnikov je vzela zdravilo tik pred spanjem.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: Hepatotoksičnost

Bolezni kože in podkožja:

Redki: Makulopapularni in eritematozni izpuščaj, fotosenzitivnost kože, urtikarija

Zelo redki: Eksfoliativni dermatitis, angionevrotični edem

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva:

Zelo redki: poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa

Bolezni sečil:

Redki: zvišana sečnina v krvi.

Neželeni učinki, ki so značilni za tetraciklinska zdravila se veliko redkeje pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom ORACEA zaradi manjšega odmerka in relativno nizke koncentracije v plazmi. Kljub temu se mora zdravnik zavedati možnosti pojava neželenih učinkov in spremljati bolnikovo zdravljenje.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

O pomembni akutni toksičnosti v primeru enkratnega prekomernega peroralnega vnosa večkratnih terapevtskih odmerkov doksiciklina še niso poročali. V primeru prevelikega odmerka obstaja tveganje za parenhimsko jetrno in ledvično poškodbo in za pankreatitis.

Zdravljenje:

Običajni odmerek zdravila ORACEA je manj kot polovica običajnega odmerka doksiciklina, ki se uporablja za antimikrobno zdravljenje. Zato se morajo zdravniki zavedati, da bo v veliko primerih prekomerni odmerek verjetno povzročil koncentracijo doksiciklina v krvi znotraj terapevtskega intervala za antimikrobno zdravljenje. To podpira velika količina podatkov o varnosti zdravila. V teh primerih priporočamo opazovanje. V primeru bistvene prekoračitve odmerka je treba zdravljenje z doksiciklinom nemudoma prekiniti in izvesti simptomatsko zdravljenje.

Intestinalno absorpcijo neabsorbiranega doksiciklina je treba zmanjšati z uporabo antacidov, ki vsebujejo magnezijevo ali kalcijevo sol, da se tvorijo kelatni kompleksi z doksiciklinom, ki se ne absorbirajo. Treba je razmisliti tudi o izpiranju želodca.

Z dializo se razpolovna doba doksiciklina v serumu ne spremeni, zato ni učinkovita pri zdravljenju prekoračenega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, tetraciklini, oznaka ATC: J01AA02.

Mehanizem delovanja: Patofiziologija vnetnih *lezij pri rozacei*, je delno manifestacija nevtrofilno povzročene postopka. Doksiciklin zavira nevtrofilno aktivnost in številne predvnetne reakcije, vključno tiste, povezane s fosfolipazo A₂, endogenim dušikovim oksidom in interlevkinom-6. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Plazemska koncentracija doksiciklina v plazmi po prejemu zdravila ORACEA je močno pod nivojem, potrebnim za zaviranje mikroorganizmov, ki jih običajno povezujemo z bakterijskimi boleznimi.

In vivo mikrobiološke študije z uporabo podobne izpostavljenosti aktivni učinkovini 6 do 18 mesecev niso pokazale učinka na prevladujočo bakterijsko floro, vzeto iz ustne votline, s kože, iz intestinalnega trakta ali vagine. Vendar ni mogoče izključiti, da lahko dolgotrajna uporaba zdravila Oracea privede do pojava odpornosti intestinalnih bakterij, kot so *Enterobacteriaceae* in enterokoki, in do oplemenitenja rezistentnih genov.

Zdravilo ORACEA so vrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih, 16-tedenskih študijah pri 537 bolnikih z rozaceo (10 do 40 papul in pustul, in dva ali manj nodulov). Pri obeh študijah je bilo povprečno zmanjšanje celotnih vnetnih lezij bistveno večje v skupini z zdravilom ORACEA kot v skupini s placebom:

Povprečna sprememba od izhodišča do 16. tedna v skupnem številu vnetnih lezij:

	Študija 1		Študija 2	
	ORACEA 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	ORACEA 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Povprečna (SD) sprememba od izhodišča	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Povprečna razlika med skupinama (95-odstotna meja gotovosti)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-vrednost ^a	0,0001		< 0,0001	

^a p-vrednost za razliko v zdravljenju kot sprememba od izhodišča (ANOVA)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Doksiciklin se po peroralnem jemanju skoraj v celoti absorbira. Po peroralnem jemanju zdravila ORACEA so bili povprečni vrhovi plazemske koncentracije 510 ng/ml po enem odmerku in 600 ng/ml pri stabilnem stanju (7. dan). Najvišja plazemska koncentracija je bila v splošnem dosežena 2 do 3 ure po prejemu zdravila. Sočasno jemanje s hrano, ki je vsebovala veliko maščob in beljakovin, in je vključevala mlečne izdelke, je zmanjšalo biološko razpoložljivost (AUC) doksiciklina zdravila ORACEA za okoli 20% in zmanjšalo najvišjo plazemsko koncentracijo za 43%.

Porazdelitev, metabolizem in eliminacija:

Več kot 90% doksiciklina se veže na plazemske beljakovine in ima navidezen volumen porazdelitve 50 l. Pomembne metabolične poti doksiciklina niso bile ugotovljene, vendar induktorji encimov zmanjšajo razpolovno dobo doksiciklina.

Doksiciklin se izloča v urin in blato kot nespremenjena aktivna snov. Med 40% in 60% vnešenega odmerka lahko pričakujemo v urinu v 92 urah, in približno 30% v blatu. Končno eliminiranje razpolovne dobe doksiciklina po prejemu zdravila ORACEA je bilo približno 21 ur po enkratnem odmerku in približno 23 ur pri stabiliziranem stanju.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah:

Razpolovna doba doksiciklina se pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije bistveno ne spremeni. Doksiciklin se v veliki meri ne izloča med hemodializo.

Ni razpoložljivih informacij glede farmakokinetike doksiciklina pri bolnikih z jetrno okvaro.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki so jih zaznali pri študijah na živalih, ki smo jim dajali ponavljajoče se odmerke, vključujejo hiperpigmentacijo ščitnice in tubulno degeneracijo v ledvicah. Ti učinki so bili opaženi pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile 1,5-krat do 2-krat večje od tistih, opaženih pri ljudeh, kateri so prejeli zdravilo ORACEA po predlaganih odmerkih. Klinična pomembnost teh ugotovitev je še neznan.

Doksiciklin ni izkazal mutagene aktivnosti in nobene prepričljive prisotnosti klastogene aktivnosti. Pri študiji karcinogenosti pri podganah se je pokazala porast benignih tumorjev v mlečnih žlezah (fibroadenom), maternici (polip) in ščitnici (C-celični adenom) samic.

Pri podganah so odmerki 50 mg/kg/dan doksiciklina povzročili zmanjšano hitrost sperme v ravni črti, vendar niso vplivali na fertilitnost samca ali samice ali na morfologijo sperme. Pri takem odmerku je bila verjetno sistemska izpostavljenost, kateri so bile izpostavljene podgane, približno štirikrat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki so prejeli priporočeni odmerek zdravila ORACEA. Pri odmerkih, večjih od 50 mg/kg/dan, je bila fertilitnost in reproduktivna učinkovitost pri podganah močno prizadeta. Peri/postnatalna študija toksičnosti pri podganah ni pokazala pomembnejših učinkov pri terapevtsko ustreznih odmerkih. Znano je, da doksiciklin prehaja preko placent. Podatki v literaturi kažejo, da imajo lahko tetraciklini toksične učinke na razvijajoči se zarodek.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovoj kapsule

Želatina

Črni železov oksid

Rdeči železov oksid

Rumen železov oksid

Titanov dioksid

Tiskarska črnila

Šelak

Propilenglikol

Črni železov oksid

Indigo Carmine aluminium lake

Allura Red AC aluminium lake

Brilliant Blue FCF aluminium lake

D & C rumeno št. 10 aluminium lake

Opacode črno S-1-8115

Opacode črno S-1-8114

Vsebina kapsule

Hipromeloza

kopolimer metakrilna kislina-etil akrilat (1:1)

Trietilcitrat

Smukec

Opadry beige YS-1-17274-A (hipromeloza 3cP/6cP, titanov dioksid, Macrogl 400, rumeni železov oksid, rdeči železov oksid, Polisorbat 80)
Sladkorji (koruzni škrob, saharoza)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/PVC/aclar pretisni omot

Velikost ovojnine: 56 kapsul v 4 trakovih po 14 kapsul

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte dodatek I - izpolniti na nacionalni ravni]

{Ime in naslov }

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolniti na nacionalni ravni]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolniti na nacionalni ravni]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolniti na nacionalni ravni]

B. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTON

1. IME ZDRAVILA

ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
doksiciklin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 40 mg doksiciklina (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi saharozo
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Pogoltnite celo kapsulo, ne trite ali ne žvečite. Vzemite z vodo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

UPORABNO DO:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTAVLIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte dodatek I - Izpolniti na nacionalni ravni]

{Ime in naslov}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolniti na nacionalni ravni]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Št. serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolniti na nacionalni ravni]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolniti na nacionalni ravni]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolniti na nacionalni ravni]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

ALUMINIJ/PVC/ACIAR PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

ORACEA 40 mg kapsule s prirejenim sproščanjem
doksiciklin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte dodatek I - Izpolniti na nacionalni ravni]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

UPORABNO DO:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Št. serije

5. DRUGI PODATKI

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

C. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO:

ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
doksiciklin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo ORACEA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ORACEA
3. Kako uporabljati zdravilo ORACEA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ORACEA
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ORACEA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

ORACEA je zdravilo za uporabo pri odraslih za zmanjšanje gnojnih mehurčkov ali rdečih oteklin na obrazu, ki jih povzroča bolezen, imenovana rozacea.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO ORACEA

Ne jemljite zdravila ORACEA

- če ste alergični na (preobčutljivi za) katerokoli zdravilo iz družine tetraciklinov, vključno doksiciklin ali minociklin, ali katerokoli drugo sestavino zdravila ORACEA (glejte 6. poglavje)
- če ste noseči, zdravila ORACEA ne smete uporabljati od 4. meseca naprej, ker lahko škoduje nerojenemu otroku. Če med jemanjem zdravila ORACEA sumite, ali izveste, da ste noseči, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.
- če imate bolezen, ki povzroča odsotnost kisline v želodcu (aklorhidrija) ali če ste bili operirani na zgornjem delu črevesja (imenovanem dvanajstnik).

Zdravila ORACEA ne smejo jemati dojenčki ali otroci, mlajši od 12 let, saj lahko povzroči trajno obarvanje zob ali težave z razvojem zob.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila ORACEA

Obvestite svojega zdravnika,

- če imate **jetrno bolezen**
- če imate **nagnjenost k prekomerni rasti kandidoze ali če imate trenutno oralno ali vaginalno infekcijo s kvasovkami ali glivami**
- če **bolehate za mišično boleznijo, imenovano mistenija gravis**
- če imate **kolitis**
- če **bolehate zaradi razdraženega žrela ali razjede**
- če imate **vrsto rozacee, ki prizadene oči**
- če **izpostavljate svojo kožo močnemu soncu ali umetnemu soncu, ker se pri ljudeh, ki jemljejo doksiciklin, lahko pojavijo resne opekline. Uporabljajte sredstvo za zaščito pred UV-žarki ali kremo za sončenje, da zmanjšate tveganje opeklin in prenehajte uporabljati**

zdravilo ORACEA, če imate na koži opekline od sonca.

Jemanje drugih zdravil

Prosimo, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

ORACEA in določena druga zdravila lahko nepravilno delujejo, če jih jemljemo skupaj. Obvestite svojega zdravnika o zdravilih, ki jih jemljete, ali jih nameravate jemati med jemanjem zdravila ORACEA.

- Zdravila ORACEA ne smete uporabljati sočasno z zdravilom izotretinoin zaradi tveganja povečanega tlaka v možganih. Izotretinoin se predpisuje bolnikom s hudo obliko aken.
- Ne jemljite antacidov, multivitaminov ali drugih pripravkov, ki vsebujejo kalcij (kot so mleko in mlečni izdelki ter sadni sokovi, ki vsebujejo kalcij), aluminij, magnezij (vključno tablete kvinapril, ki se jemljejo za visok krvni tlak), železo ali bizmut, ali holestiramin, aktivirano oglje ali sukralfat 2 do 3 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo ORACEA. Ta zdravila ob sočasni uporabi lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila ORACEA.
- Druga zdravila za ulkuse ali zgago tudi lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila ORACEA in jih ne smete jemati vsaj 2 uri po tem, ko ste vzeli zdravilo ORACEA.
- Če jemljete zdravila za redčenje krvi, bo morda moral vaš zdravnik spremeniti odmerek vašega zdravila za redčenje krvi.
- Če se zdravite proti sladkorni bolezni, bo vaš zdravnik moral preveriti, ali je morda potrebno odmerek zdravila proti sladkorni bolezni spremeniti.
- Obstaja možnost, da zdravilo ORACEA zmanjša učinkovitost oralnih kontraceptivov, kar ima lahko za rezultat nosečnost.
- Zdravilo ORACEA lahko povzroči, da so določeni antibiotiki, vključno penicilini, manj učinkoviti.
- Jemanje barbituratov (uspavalnih tablet ali kratkotrajnih tablet proti bolečinam), rifampicina (tuberkuloza), karbamazepina (epilepsija), difenilhidantoina in fenitoina (možganski krči), primidona (antikonvulziv) ali ciklosporina (presaditev organa) lahko skrajša čas, ko zdravilo ORACEA ostane aktivno v vašem sistemu.
- Uporaba zdravila ORACEA s splošnim anestetikom metoksifluoranom lahko povzroči resno poškodbo ledvic.

Uporaba zdravila ORACEA skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo ORACEA vedno vzemite z ustrežno količino vode, da sperete kapsulo, saj to zmanjšuje tveganje draženja ali razjede v grlu ali požiralniku.

Ne uživajte mleka ali mlečnih izdelkov sočasno z zdravilom ORACEA, saj ti pripravki vsebujejo kalcij, ki lahko zmanjša učinkovitost zdravila ORACEA. Mlečne izdelke lahko zaužijete 2 do 3 ure po vašem dnevnega odmerka zdravila ORACEA.

Nosečnost in dojenje

Zdravila ORACEA ne smete uporabljati *med nosečnostjo, saj lahko povzroči trajno obarvanje zob pri nerojenem otroku.*

Doječe matere ne smejo uporabljati zdravila ORACEA dlje časa, saj lahko povzroči obarvanje zob in zmanjša rast kosti pri dojenčku.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ORACEA ne vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji oz. je ta vpliv zanemarljiv.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila ORACEA

ORACEA vsebuje sladkor (saharozo). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco na nekatere sladkorje, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO ORACEA

Pri uporabi zdravila ORACEA natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vsak dan zjutraj morate vzeti eno kapsulo zdravila ORACEA. Pogoltnite celo kapsulo in je ne žvečite. Zdravilo ORACEA pogoltnite s kozarcem vode med pokončnim sedenjem ali stoje, da preprečite draženje grla.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ORACEA, kot bi smeli

Če vzamete večji odmerek zdravila ORACEA, obstaja nevarnost poškodbe jeter, ledvic in pankreasa.

Če vzamete več kapsul zdravila ORACEA, kot bi jih morali, nemudoma poiščite nasvet pri svojem zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo ORACEA

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, da bi nadomestili pozabljeno kapsulo.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ORACEA

Zdravilo ORACEA morate jemati, dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo ORACEA neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Občasni neželeni učinki

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo (prizadenejo 1 do 10 uporabnikov na 100 uporabnikov) med zdravljenjem z zdravilom ORACEA:

- Vnetje nosu in grla
- Vnetje sinusov
- Glivična infekcija
- Anksioznost
- Sinusni glavobol
- Visok ali zvišan krvni tlak
- Diareja
- Bolečina v zgornjem delu trebuha
- Suha usta
- Bolečina v hrbtu
- Bolečina
- Spremembe pri nekaterih krvnih testih (količina glukoze v krvi ali testi jetrne funkcije).

Redki neželeni učinki

Redki neželeni učinki, ki se lahko pojavijo (prizadenejo 1 do 10 uporabnikov na 10.000 uporabnikov) med zdravljenjem z zdravilom ORACEA:

- Alergijska (preobčutljivostna) reakcija po vsem telesu*
- Spremembe v številu ali tipu določenih krvnih celic
- Zvišan tlak v možganih
- Vnetje membrane, ki obdaja srce

- Slabost, bruhanje, anoreksija
- Jetrna poškodba
- Kožni izpuščaji ali koprivnica
- nenormalna reakcija kože na sončno svetlobo
- Zvišan nivo sečnine v krvi

Zelo redki neželeni učinki

Zelo redki neželeni učinki, ki se lahko pojavijo (prizadenejo manj kot 1 uporabnika na 10.000 uporabnikov) med zdravljenjem z zdravilom ORACEA:

- Alergijska reakcija, ki povzroči otekanje oči, ustnic ali jezika *
- Infekcija s kvasovkami okoli anusa ali genitalij
- Poškodbe rdečih krvnih celic (hemolitična anemija)
- Vnetje jezika
- Težave s požiranjem
- Vnetje črevesja
- Vnetje ali razjede požiralnika
- Vnetje kože, ki povzroči luskavost
- Poslabšanje bolezni imunskega sistema, ki je poznana kot sistemski eritematozni lupus (SLE)

* Nemudoma obvestite svojega zdravnika ali pojdite na urgenco, če imate neželene učinke, kot so zatekel obraz, ustnice, jezik in grlo, težave z dihanjem, koprivnica ali srbeča koža ali oči, ali vam hitro bije srce (palpitacije) in čutite omedlevico. Ti učinki so lahko simptomi resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ORACEA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ORACEA ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in pretisnem omotu za št. serije. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo ORACEA

Zdravilna učinkovina je doksiciklin. Ena kapsula vsebuje 40 mg doksiciklina (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi so:

hipromeloza[piq-qrd1], kopolimer metakrilna kislina-etil akrilat (1:1), trietilcitrát, smukec, opadry beige YS-1-17274-A (hipromeloza 3cP/6cP, titanov dioksid, makrogol 400, rumeni železov oksid, rdeči železov oksid, polisorbitat 80), sladkorji (koruzni škrob, saharoza).

Kapsule: želatina, črni železov oksid, rdeči železov oksid, rumeni železov oksid, titanov dioksid

Tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, črn železov oksid, indigo carmine aluminium lake, allura red AC aluminium lake, brilliant blue FCF aluminium lake, D & C rumen št. 10 aluminium lake, Opacode črn S-1-8115, Opacode črn S-1-8114.

Izgled zdravila ORACEA in vsebina pakiranja

Zdravilo ORACEA je trda kapsula s prirejenim sproščanjem.

Kapsule so beige barve in imajo oznako "CGPI 40".

V vsaki ovojnini je 56 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

[Glejte dodatek I - Izpolniti na nacionalni ravni]

{Ime in naslov}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Izdelovalec, odgovoren za izdajo serije je:

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

To zdravilo je odobreno v državah članicah EEA pod naslednjimi imeni:

SE - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

UK - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

DE - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

IE - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

AT - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

FI - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

LU - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

NL - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

IT - ORACEA 40 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

To navodilo je bilo odobreno

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Pristojni nacionalni organi, ki jih koordinira referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnijo naslednje pogoje:

Predlagatelj mora izvesti mikrobiološko študijo v obdobju trženja zdravila, da se dodatno razjasni tveganje pojava odpornosti pri mikroflori črevesja in zgornjih dihal v povezavi z dolgoročno uporabo zdravila Oracea, ter predložiti protokol študije v 3 mesecih od odobritve. Cilj, zasnova in kazalniki izida morajo biti v skladu s podobnimi preskušnji, objavljenimi v literaturi. Predlagatelj se mora tudi strinjati, da opravi omenjeno študijo in vloži poročilo v primernem obdobju (npr. 2 leti) od datuma odobritve.