

## **Приложение I**

**Списък с наименованията, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начините на приложение и притежателите на лицензите за употреба в държавите членки**

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                                  | Наименование                      | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтичн<br>а форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение  |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Белгия                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Belgium SA<br>Avenue Arnaud Fraiteurlaan,<br>15-23<br>1050 Brussels<br>Belgium | Ronaxan 20 mg                     | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Белгия                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Belgium SA<br>Avenue Arnaud Fraiteurlaan,<br>15-23<br>1050 Brussels<br>Belgium | Ronaxan 100 mg                    | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Хърватия                    | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS,<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                  | Ronaxan 100 mg,<br>tablete za pse | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Хърватия                    | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS,<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                  | Ronaxan 250 mg,<br>tablete za pse | Доксицикли<br>н | 250 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Чешка<br>република          | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS,<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                  | Ronaxan 100 mg tablety            | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                 | Наименование          | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтичн<br>а форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение  |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Чешка<br>република          | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS,<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France | Ronaxan 20 mg tablety | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Дания                       | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Nordics A/S<br>Strødamvej 52<br>2100 København Ø<br>Denmark   | Ronaxan Vet.          | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Дания                       | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Nordics A/S<br>Strødamvej 52<br>2100 København Ø<br>Denmark   | Ronaxan Vet.          | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Франция                     | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France  | Ronaxan comprimés 20  | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Франция                     | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France  | Ronaxan comprimés 100 | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                 | Наименование                  | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтичн<br>а форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение  |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Франция                     | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France  | Ronaxan comprimés 250         | Доксицикли<br>н | 250 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Германия                    | Boehringer Ingelheim<br>Vetmedica GmbH<br>Binger Strasse 173<br>55216 Ingelheim am Rhein<br>Germany | Ronaxan 100                   | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Гърция                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France  | Ronaxan, Δισκία 20<br>mg/tab  | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Гърция                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France  | Ronaxan, Δισκία 100<br>mg/tab | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Гърция                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France  | Ronaxan, Δισκία 250<br>mg/tab | Доксицикли<br>н | 250 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                 | Наименование                                   | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтичн<br>а форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение  |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Ирландия                    | Boehringer Ingelheim<br>Vetmedica GmbH<br>Binger Strasse 173<br>55216 Ingelheim am Rhein<br>Germany | Ronaxan 100 mg Tablet                          | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Ирландия                    | Boehringer Ingelheim<br>Vetmedica GmbH<br>Binger Strasse 173<br>55216 Ingelheim am Rhein<br>Germany | Ronaxan 20 mg Tablet                           | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Италия                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Italia S.p.A<br>Via Lorenzini n.8<br>Milano - 20139<br>Italy  | Ronaxan, 20 mg<br>comprese per cani e<br>gatti | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Италия                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Italia S.p.A<br>Via Lorenzini n.8<br>Milano - 20139<br>Italy  | Ronaxan, 100 mg<br>comprese per cani           | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Италия                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Italia S.p.A<br>Via Lorenzini n.8<br>Milano - 20139<br>Italy  | Ronaxan, 250 mg<br>comprese per cani           | Доксицикли<br>н | 250 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                | Наименование          | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтичн<br>а форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение  |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Литва                       | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France | Ronaxan 20, tabletès  | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Литва                       | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France | Ronaxan 100, tabletès | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Люксембург                  | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Belgium SA<br>Arianelaan 16<br>1200 Brussel<br>Belgium       | Ronaxan 20 mg         | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Люксембург                  | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Belgium SA<br>Arianelaan 16<br>1200 Brussel<br>Belgium       | Ronaxan 100 mg        | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Малта                       | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France | Ronaxan tablets 100   | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                               | Наименование                                      | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтичн<br>а форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение  |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Малта                       | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                | Ronaxan tablets 20                                | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Норвегия                    | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Nordics A/S<br>Strødamvej 52<br>2100 Copenhagen<br>Denmark                  | Ronaxan Vet                                       | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Норвегия                    | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Nordics A/S<br>Strødamvej 52<br>2100 Copenhagen<br>Denmark                  | Ronaxan Vet                                       | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Португалия                  | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health, Unipessoal, Lda.<br>Avenida de Pádua, nº 11<br>1800-294 Lisboa<br>Portugal | Ronaxan 20 mg<br>comprimidos para cães<br>e gatos | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Португалия                  | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health, Unipessoal, Lda.<br>Avenida de Pádua, nº 11<br>1800-294 Lisboa<br>Portugal | Ronaxan 100 mg<br>comprimidos para cães           | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                            | Наименование                         | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтич<br>на форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|
| Португалия                  | Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda.<br>Avenida de Pádua, nº 11<br>1800-294 Lisboa<br>Portugal | Ronaxan 250 mg comprimidos para cães | Доксицикли<br>н | 250 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално приложение   |
| Румъния                     | Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                | Ronaxan 20 mg Tablet                 | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и кучета    | Перорално приложение   |
| Румъния                     | Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                | Ronaxan 100 mg Tablet                | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално приложение   |
| Румъния                     | Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                | Ronaxan 250 mg Tablet                | Доксицикли<br>н | 250 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално приложение   |
| Словашка република          | Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                | Ronaxan 20 mg tablety                | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и кучета    | Перорално приложение   |

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                                               | Наименование                  | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтичн<br>а форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение  |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Словашка<br>република       | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health France SCS<br>29 Avenue Tony Garnier<br>69007 Lyon<br>France                                | Ronaxan 100 mg tablet         | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Испания                     | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health España S.A.U.<br>C/Prat de la Riba, 50<br>Sant Cugat del Valles<br>Barcelona 08174<br>Spain | Ronaxan 20 mg<br>comprimidos  | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Испания                     | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health España S.A.U.<br>C/Prat de la Riba, 50<br>Sant Cugat del Valles<br>Barcelona 08174<br>Spain | Ronaxan 100 mg<br>comprimidos | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Швеция                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Nordics A/S,<br>Strødamvej 52, 2100<br>Copenhagen Ø, Denmark                                | Ronaxan vet.                  | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Швеция                      | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Nordics A/S,<br>Strødamvej 52, 2100<br>Copenhagen Ø, Denmark                                | Ronaxan vet.                  | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки                | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |

| Държава<br>членка<br>ЕС/ЕИП                                 | Притежател на лиценз за<br>употреба                                                                                      | Наименование                                    | INN             | Концентра<br>ция | Фармацевтич<br>а форма | Видове<br>животни | Начин на<br>приложение  |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|
| Нидерландия                                                 | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Netherlands B.V.<br>Comensiusstraat 6<br>1817 MS Alkmaar<br>The Netherlands        | Ronaxan 100 mg, tablet<br>voor honden en katten | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки               | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Нидерландия                                                 | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health Netherlands B.V.<br>Comensiusstraat 6<br>1817 MS Alkmaar<br>The Netherlands        | Ronaxan 20 mg, tablet<br>voor honden en katten  | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки               | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |
| Обединено<br>кралство<br>(Северна<br>Ирландия) <sup>1</sup> | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health UK Ltd,<br>Ellesfield Avenue, Bracknell<br>Berkshire<br>RG12 8YS<br>United Kingdom | Ronaxan 100 mg Tablet                           | Доксицикли<br>н | 100 mg           | Таблетки               | Кучета            | Перорално<br>приложение |
| Обединено<br>кралство<br>(Северна<br>Ирландия) <sup>1</sup> | Boehringer Ingelheim Animal<br>Health UK Ltd,<br>Ellesfield Avenue, Bracknell<br>Berkshire<br>RG12 8YS<br>United Kingdom | Ronaxan 20 mg Tablet                            | Доксицикли<br>н | 20 mg            | Таблетки               | Котки и<br>кучета | Перорално<br>приложение |

<sup>1</sup> За Обединеното кралство, считано от 1 януари 2021 г., правото на ЕС се прилага само на територията на Северна Ирландия до степента, предвидена в Протокола за Ирландия/Северна Ирландия.

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**

# Цялостно обобщение на научната оценка на Ronaxan и свързаните с него имена (вж. приложение I)

## 1. Въведение

Ronaxan и свързаните с него имена представляват таблетки, съдържащи 20 mg, 100 mg или 250 mg доксициклинов хиклат като активна субстанция. Доксициклин е второ поколение циклин от тетрациклиновата група с широк спектър на действие. Активен е срещу голяма част от грам-положителните и грам-отрицателните патогени, включително срещу щамове, резистентни към тетрациклини от първо поколение.

На 12 август 2019 г. Германия изпрати до Европейската агенция по лекарствата („Агенцията“) уведомление за сезиране относно Ronaxan и свързаните с него имена съгласно член 34, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО. Въпросът беше повдигнат от Германия поради различията във взетите от държавите — членки на ЕС национални решения, водещи до несъответствия в информацията за продукта за Ronaxan и свързаните с него имена.

Основните области, в които се наблюдава несъответствие в съществуващата информация за продукта, се отнасят до видовете животни, за които е предназначен ВМП, показанията и дозировката.

От Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) е поискано да изкаже становище по въпроса и да хармонизира информацията за продукта за Ronaxan и свързаните с него имена.

## 2. Обсъждане на наличните данни

Това сезиране се отнася до таблетки Ronaxan от 20 mg, 100 mg и 250 mg.

### **Кратка характеристика на продукта (КХП), точка 4.1 „Видове животни, за които е предназначен ВМП“**

За таблетките Ronaxan 20 mg всички засегнати продукти са лицензирани за видовете животни „кучета и котки“, но съществуват малки разлики в използваната формулировка за видовете животни „кучета“. Поради тази причина хармонизирането на видовете животни „кучета и котки“ се счита за приемливо.

За таблетките Ronaxan 100 mg хармонизацията за „кучета и котки“ в някои държави членки представлява добавка към видовете животни „котки“. Тъй като Ronaxan е регистриран за употреба при котки за дълъг период от време без опасения относно липсата на ефикасност или безопасност въз основа на данните за лекарствената безопасност, това хармонизиране също се счита за приемливо.

Таблетките Ronaxan 250 mg са одобрени при кучета във всички засегнати от това сезиране продукти, поради което от страна на притежателя на лиценза за употреба (ПЛУ) не е предложено изменение, тъй като те вече са хармонизирани.

### **Точка 4.2 от КХП „Терапевтични показания, определени за отделните видове животни“**

#### Терапевтично показание за респираторни инфекции

Предложеното терапевтично показание за кучета е: *„За лечение на остри и хронични инфекции на горните дихателни пътища и кучешки инфекциозен респираторен комплекс, включително*

ринит, тонзилит и бронхит, свързани с *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*"

Предложеното терапевтично показание за котки е: „За лечение на остри и хронични инфекции на горните дихателни пътища, включително ринит, тонзилит и бронхит, свързани с *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*"

В подкрепа на предложеното терапевтично показание за респираторни инфекции, ПЛУ се позовава на данните за минималната инхибираща концентрация (МИК) на доксициклин за целевите патогени, на фармакокинетичните/фармакодинамичните (ФК/ФД) данни, включително на включения в експертния доклад на ПЛУ нов анализ, на клиничните данни, представени в заявленията за първоначален лиценз за употреба и в публикуваната литература.

Данните за чувствителност са извлечени от програми за наблюдение във Франция (доклади на Resapath)<sup>2</sup>, Германия (доклади на BVL)<sup>3</sup>, както и от проучването Compath II (Morrissey, *et al*, 2016<sup>4</sup>) и III, проведено от групата Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), включително данни от максимум 12 европейски държави. Данните от последното се считат за най-подходящи, тъй като то включва разпределения на минимална инхибираща концентрация (МИК) от няколко държави.

Липсват установени клинични гранични стойности за *Pasteurella spp.* и *Bordetella bronchiseptica* при котки и кучета, но в сравнение с предполагаемите епидемиологични гранични стойности от 1 µg/ml за доксициклин за *Pasteurella multocida* и епидемиологичните гранични стойности от 1 µg/ml за тетрациклин за *Bordetella bronchiseptica*, налични от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност, представените МИК за изолати от кучета и котки с респираторни заболявания, събрани през последните 5 години, се явяват признак на популацията с див тип (МИК<sub>90</sub> обикновено са ≤ 0,25 µg/ml за *Pasteurella spp.* и *P. multocida*, и ≤ 1 µg/ml за *Bordetella bronchiseptica*). Също така в течение на времето въз основа на направените сравнения на данните за МИК от Compath II (данни от 2013—2014 г.) и Compath III (данни от 2017—2018 г.), от годишните доклади на Resapath от 2013 до 2018 г.<sup>2</sup>, както и от докладите на BVL от 2006/2007 до 2018 г. не се отчитат значителни тенденции на намалена чувствителност.

Съгласно предоставения от ПЛУ нов ФК/ФД анализ, препоръчителната доза би позволила лечение на целевите бактерии, които представят МИК <0,03 µg/ml при котки и <0,125 µg/ml при кучета. С използването на тези гранични стойности ефикасността на лечението срещу целевите патогени при кучета (68 % от *B. bronchiseptica* и 82 % от *Pasteurella spp.* от кучета с респираторни инфекции, показващ МИК <0,125 µg/ml в данните по Compath III) би била само частична и не би се поддържала при котки (в данните по Compath III няма изолат на *Pasteurella spp.* от котки с респираторни инфекции, показващ МИК <0,03 µg/ml). Счита се, че това буди известно

<sup>2</sup> Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2013 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2014 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2015 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2016 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2017 annual report. ANSES

Resapath. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin, 2018 annual report. ANSES

<sup>3</sup> GERM-Vet: German Resistance Monitoring 2011/2012 (2015). Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), Berlin, Germany.

GERM-Vet (2017) German resistance monitoring. Berichte zur Resistenzmonitoringstudie 2014 und 2015. BVL-Report 11.5 Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL).

<sup>4</sup> Morrissey I. *et al* (2016). Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial pathogens isolated from respiratory tract infections in dogs and cats across Europe: ComPath results. Veterinary microbiology. 2016 Aug 15; 191:44-51.

безпокойство, но и се признава, че е възможно да са налице някои специфични особености на дихателните пътища, които не са били взети под внимание при ФК/ФД анализа, като потенциално по-високите концентрации на лекарство в течността на епителиалната лигавица, тъй като е показан за тигециклина от тетрациклиновия клас при хората (Rodvold, *et al* 2017 г.)<sup>5</sup>.

Клиничните проучвания, проведени за Ronaxan като част от заявленията за първоначален лиценз за употреба и които са от значение за респираторното показание, включват 14 неконтролирани изпитвания, проведени през 1984 и 1985 г., обхващащи 31 кучета и 101 котки, разглеждани като амбулаторни пациенти в практиките на различни лекари експерти или в Националните ветеринарни училища в Нант и Тулуза, както и едно сравнително изпитване, при което котки и кучета са лекувани с Ronaxan или с амоксицилин. Животните са лекувани с дневна доза от 10 mg на kg телесно тегло (тг) в продължение на 3 до 30 дни. Докладвана е обща честота на оздравяване от 85 %, значително подобрене при 13 % и неуспех при 2 %. Въпреки това се счита, че подкрепата за ефикасността, получена от тези изпитвания, е ограничена поради недостатъци в плана на изследването (липса на контролна група, неописано в достатъчна степен включване/изключване на животни от изследването и крайни точки за ефикасност, липса на бактериологична диагноза и нееднаква продължителност на лечение).

ПЛУ се позовава също на публикувана литература<sup>6, 7, 8, 9, 10, 11</sup>. Нито една от шестте цитирани референции не представя данни за клинична ефикасност, за които да се счита, че са от значение за предложеното показание. Признава се обаче, че предоставената литература подкрепя употребата на тетрациклини при лечение на заболявания на дихателните пътища при кучета и котки. Последното се потвърждава и от Международното общество по инфекциозни болести при домашните животни (ISCAID), което препоръчва употребата на доксициклин (в предложената доза от 10 mg на kg тг) като лечение от първа линия на остри и хронични бактериални инфекции на горните дихателни пътища при котки и кучета (Lapin *et al.*, 2017 г.)<sup>12</sup>.

Въпреки че предоставените данни за ефикасност се считат за ограничени, CVMP счита, че в рамките на сезиране по член 34 показанието може да бъде запазено на базата на добре установена употреба, ведно с липсата на доказателства, че съществува риск, например нова информация за лекарствената безопасност във връзка с подозираната липса на очаквана ефикасност. Ronaxan е лицензиран за лечение на респираторни инфекции при котки и кучета във всички държави членки, в които Ronaxan е лицензиран при докладвана обща честота на подозирана липса на очаквана ефикасност от 0,02 засегнати животни на 10 000 третирани животни въз основа на данните за лекарствената безопасност между 1 януари 1999 г. и 31 октомври 2020 г. Признава се още, че доксициклинът в предложената доза се препоръчва като лечение от първа линия на инфекции на дихателните пътища при кучета и котки съгласно международните насоки за използване на антимикробни средства (Lappin *et al*, 2017 г.)<sup>12</sup>. Въз основа на това се стигна до заключението, че показанието за лечение на респираторни инфекции може да бъде прието и за двата вида животни, за които е предназначен ВМП.

<sup>5</sup> Rodvold KA, Hope WW, Boyd SE. Considerations for effect site pharmacokinetics to estimate drug exposure: concentrations of antibiotics in the lung. *Current Opinion in Pharmacology*. 2017 Oct 1;36:114-23.

<sup>6</sup> Barragry TB (1994). *Veterinary drug therapy*, Lea & Febiger.

<sup>7</sup> Jameson PH *et al* (1995). Comparison of clinical signs, diagnostic findings, organisms isolated, and clinical outcome in dogs with bacterial pneumonia: 93 cases (1986-1991), *JAVMA*, 206, 2, 206-209.

<sup>8</sup> Arpaillange C. *et al* (2001). Traitement de la toux chez le chien et le chat, *Le nouveau praticien vétérinaire*. 183, 21-22 (French - translated).

<sup>9</sup> Merton (2001). *Small animal clinical pharmacology and therapeutics* (Book), W.B. Saunders Company.

<sup>10</sup> Watson ADJ *et al* (2001). Systemic antibacterial drug use in dogs in Australia, *Aus. Vet. J*, 2001, 79, 11, 740- 746.

<sup>11</sup> Carter *et al* (2003). A concise guide to infectious and parasitic diseases of dogs and cats. International Veterinary Information Service ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Ithaca, New-York, USA.

<sup>12</sup> Lappin MR, *et al*. (2017). Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J Vet Intern Med*. 2017 Mar;31(2):279-294.

Предложеното от ПЛУ хармонизирано показание обаче не се счита за напълно подходящо поради следното:

В никоя, одобрена на национално равнище, КХП не са включени показанието за кучешки инфекциозен респираторен комплекс (CIRDC) и бронхит. Тези допълнения не могат да бъдат приети, тъй като целта на сезирането по член 34 е да се хармонизират разликите между информацията за продукта в различните държави членки, поради което е невъзможно и да се добавят нови показания, които преди това не са били одобрени в нито една държава членка.

Предложеното хармонизирано показание включва остри и хронични инфекции на горните дихателни пътища. Тъй като в по-голямата част от одобрените на национално равнище КХП не е направено разграничение между остри и хронични инфекции, предложението за разширяване на показанието с цел конкретно идентифициране на остри и хронични респираторни инфекции не се счита за подходящо.

Като се има предвид предложеното показание срещу *Pasteurella* spp., не се счита за необходимо отделно показание срещу *P. multocida*.

Предложеното заличаване на инфекциите на долните дихателни пътища се счита за спорно, тъй като антимикробното лечение на респираторни инфекции често се посочва само когато инфекцията засяга долните дихателни пътища.

Въз основа на гореизложеното Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) се съгласява със следното показание в хармонизираната КХП за двата вида животни, за които е предназначен ВМП: „За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от чувствителни към доксициклин *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp.“

#### Терапевтично показание за инфекции на кожата

Предложеното терапевтично показание за кучета е: „За лечение на остри и подостри повърхностни кожни инфекции, включително гноен дерматит, свързани със *Staphylococcus* spp.“

Предложеното терапевтично показание за котки е: „За лечение на остри и подостри повърхностни инфекции на кожата, включително гноен дерматит, свързани с *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp“.

В подкрепа на предложените показания за инфекции на кожата ПЛУ се позовава на данните от МИК за доксициклин за целевите патогени, ФК/ФД данните и клиничните данни, представени в заявленията за първоначален лиценз за употреба и в публикуваната литература.

Данните за чувствителност са представени главно от проучването Compath III, проведено от CEESA групата, включително данни от максимум 12 европейски държави, но и от френски програми за наблюдение (доклади на Resapath за периода 2013—2018 г.)<sup>2</sup>.

За стафилококи при кучета Институтът за клинични и лабораторни стандарти (CLSI) определя клинични гранични стойности за доксициклин при инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от *Staphylococcus pseudintermedius*, както следва:  $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$  за чувствителни, 0,25 за междинни и  $\geq 0,5$  за резистентни. Въз основа на тези гранични стойности за резистентни се считат 40,5 % от изолатите от групата на *S. intermedius*, представени в проучването Compath III (n=440). Високото ниво на резистентност е потвърдено още и от публикуваните данни от Франция (Ganiere *et al.*, 2005 г.)<sup>13</sup> и Дания (Maaland *et al.*, 2013 г.)<sup>14</sup>, които показват съотношение на

<sup>13</sup> Ganiere JP, Medaille C, Mangion C. (2005). Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*. 2005 Feb;52(1):25-31.

резистентност в *S. pseudintermedius* от кучетата съответно от 46 % (общо n=50) и приблизително 40 % (общо n=93) (данни, основани на изолати, събрани между 2002 и 2012 г.). Съгласно данните от Resapath за *S. pseudintermedius* от инфекции на кожата и меките тъкани от кучета, делът на щамовете, класифицирани като чувствителни, е намалял от 90 % (n=58) през 2017 г. на 60 % (n=62) през 2018 г.

При котки МИК за *P. multocida* и *Pasteurella* spp. от инфекции на кожата са сходни с тези, съобщени за респираторни инфекции (МИК<sub>50</sub>=0,12 µg/ml и МИК<sub>90</sub>=0,25 µg/ml). Съобщените МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> за стафилококи са 0,06 µg/ml и 0,5 µg/ml за *S. aureus* (n=48), 0,06 µg/ml и 0,25 µg/ml за *S. felis* (n=33) и за коагулаза-отрицателни стафилококи (n=44), както и 0,06 µg/ml и 4 µg/ml за групата на *S. intermedius* (n=24). Липсват налични гранични стойности за котки, но въз основа на предоставения ФК/ФД анализ препоръчителната доза би позволила лечение на целевите бактерии, представящи МИК<0,03 µg/ml при котки. С използването на тази гранична стойност, ефикасността на лечението не се поддържа при котки.

В клиничните проучвания, проведени за Ronaxan като част от заявленията за първоначален лиценз за употреба, са обхванати 43 кучета, лекувани за пиодермия или „псевдопиодермия“ и 22 кучета и 10 котки, лекувани за абсцеси, фистули или инфектирани рани. Продължителността на лечение варира между 5 и 20 дни. Процентът на получените отговори е 56 % за пиодермия и 69 % за абсцеси, фистули или инфектирани рани. Подкрепата за ефикасността за предложените показания, получена от тези изпитвания, се счита за много ограничена поради недостатъци в плана на проучването (липса на контролна група, неописано в достатъчна степен включване/изключване на животни от изследването и крайни точки за ефикасност, липса на бактериологична диагноза и нееднаква продължителност на лечение). Освен това няма включване на котки с пиодермия, а процентът на получени отговори от лечението на пиодермия при кучета се счита за ниска.

ПЛУ се позовава още и на публикувана литература, но нито една от четирите цитирани референции не представя данни за клинична ефикасност, които да са от значение за предложеното показание. Отбелязано е също, че насоките на ISCAID за повърхностен бактериален фоликулит при кучета (Hillier *et al*, 2014 г.)<sup>15</sup> не препоръчват доксициклин като лечение от първа линия, а като вариант за лечение от втора линия. Освен това продължителността на лечение, препоръчана в горепосочените насоки за повърхностна пиодермия при кучета, е значително по-голяма от тази, одобрена за Ronaxan за инфекции на кожата (т.е. 21 дни в сравнение с 5—10 дни).

Ronaxan не е лицензиран за лечение на инфекции на кожата в повечето държави членки, в които е лицензиран продуктът. Данните за чувствителност при кучетата сочат, че резистентността към доксициклин в основния целеви патоген е честа (40,5 % за групата на *S. pseudintermedius*) и широко разпространена в Европа. Липсват достатъчно клинични данни в подкрепа на ефикасността за предложеното показание за употреба и в допълнение — не е сигурно дали одобрената продължителност на лечение би била достатъчна. За котки предложеното кожно показание не е подкрепено от предоставените ФК/ФД данни, а липсват и клинични данни, които да са от значение за предложеното показание. Ефикасността на Ronaxan в предложения режим на дозиране за предложеното показание при кучета и котки се счита за недостатъчно подкрепена, което пък поражда особена загриженост за антимикробната чувствителност, като се има предвид

<sup>14</sup> Maaland MG, Papich MG, Turnidge J, Guardabassi L, (2013). Pharmacodynamics of doxycycline and tetracycline against *Staphylococcus pseudintermedius*: proposal of canine-specific breakpoints for doxycycline. Journal of clinical microbiology. 2013 Aug 21;JCM-01498.

<sup>15</sup> Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt E, et al. (2014). Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). Veterinary Dermatology. 2014 Jun;25(3):163-e43.

рискът от развитие на резистентност. Въз основа на това CVMP счита, че съотношението полза/риск за предложените кожни показания при кучета и котки е отрицателно и тези показания следва да се пропуснат.

#### Терапевтично показание за ерлихиоза

Лечението на векторно-предавано заболяване, свързано с *Ehrlichia canis*, е одобрено в редица държави членки, като неговото одобрение се основава на данни от литературата.

В подкрепа на показанието за лечение на векторно преносимо заболяване, свързано с *E. canis* при кучета, ПЛУ се позовава на данни за ефикасност от публикуваната литература, включващи както експериментални, така и естествени инфекции. Налични са осем доклада за кучета, експериментално инфектирани с *E. canis*<sup>16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23</sup>. Размерът на групите обикновено е малък, а курсовете на лечение варират между отделните проучвания. Само в два от докладите е използвана предложената дозировка за лечение с доксициклин. В тези две проучвания съответно 8 от 10 кучета и 4 от 5 кучета са излекувани (потвърдено с отрицателен резултат от изследване по метода на полимеразна верижна реакция (PCR)). В останалите проучвания доксициклин е прилаган в по-ниски дози, разделен на две дневни дози или с по-кратка продължителност на лечението. В тези експериментални изследвания не са включени контролни групи.

Поради недостатъците в плана на проучването и докладването, тези експериментални изследвания се разглеждат като поддържащи само за предложеното показание за лечение на векторно преносимо заболяване, свързано с *E. canis* при кучета. Независимо от това в тези експериментални изследвания кучета с клинични симптоми на моноцитна ерлихиоза (СМЕ) изглежда се подобряват клинично в рамките на няколко дни от началото на лечението с доксициклин.

Представени са четири доклада от изследвания при кучета, заразени по естествен път. В едно от тези изследвания (Breitschwerdt *et al.*) (1998b)<sup>24</sup>) лечението с доксициклин изглежда е излекувало четирите заразени с *E. canis* кучета (потвърдено с отрицателен PCR). Едно куче обаче отново е дало положителен PCR резултат след 6 месеца проследяване, въз основа на което не може да се изключи повторно заразяване. Изглежда в това изследване кучетата дават клиничен отговор към лечението.

В друго изследване (Sainz *et al.*, 2000 г.)<sup>25</sup> диагнозата е поставена въз основа на серология, което се счита за недостатък на това изследване, тъй като диагнозата не е потвърдена чрез PCR, и е известно, че *Ehrlichia* spp. показва кръстосана реактивност при серология и следователно не може

<sup>16</sup> Iqbal *et al.* (1994). Reisolation of *Ehrlichia canis* from blood and Tissues of dogs after Doxycycline Treatment. *Journal of clinical microbiology* 32, 1644-1649.

<sup>17</sup> Breitschwerdt E., Hegarty B., Hancock S. (1998). Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two *Ehrlichia canis* strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 42, 362-368.

<sup>18</sup> Harrus *et al.* (1998). Therapeutic Effect of Doxycycline in Experimental Subclinical Canine Monocytic Ehrlichiosis: Evaluation of a 6-Week Course. *Journal of clinical microbiology* 36, 2140-2142.

<sup>19</sup> Eddlestone *et al.* (2007). Doxycycline Clearance of Experimentally Induced Chronic *Ehrlichia canis* Infection in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21(6), 1237-1242.

<sup>20</sup> Gaunt S. *et al.* (2010). Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings. *Parasites & Vectors* 3, 10.

<sup>21</sup> Harrus *et al.* (2004). Comparison of Simultaneous Splenic Sample PCR with Blood Sample PCR for Diagnosis and Treatment of Experimental *Ehrlichia canis* Infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48, 4488- 4490.

<sup>22</sup> McClure J *et al.* (2010). Efficacy of a Doxycycline Treatment Regimen Initiated during Three Different Phases of Experimental Ehrlichiosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54(12), 5012-5020.

<sup>23</sup> Fourie *et al.* (2015). The efficacy of a generic doxycycline tablet in the treatment of canine monocytic ehrlichiosis *Journal of the South African Veterinary Association* 86(1), 1193.

<sup>24</sup> Breitschwerdt, E., Hegarty, B., Hancock, S. (1998-bis). Sequential Evaluation of Dogs Naturally Infected with *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia ewingii*, or *Bartonella vinsonii*. *Journal of clinical microbiology* 36, 2645-2651.

<sup>25</sup> Sainz A., Tesouro M., Amusatogui I., Rodríguez F., Mazzucchelli F., Rodríguez M. (2000). Prospective Comparative Study of 3 Treatment Protocols Using Doxycycline or Imidocarb Dipropionate in Dogs with Naturally Occurring Ehrlichiosis *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14(2), 134-139.

да се изключи инфекция с видове, различни от *E. canis*. 32 от 93 включени кучета са третирани с доксициклин в предложената доза. Обикновено кучетата с неспецифични симптоми се подобряват за кратък период от време (т.е. 1–2 дни), а броят на тромбоцитите се нормализира. Не са предоставени данни за клирънс на *E. canis*.

В третото изследване (Van der Krogt (2010 г.))<sup>26</sup> са обхванати 50 кучета със съмнение за инфекция с *E. canis* от остров Кюрасао. Диагнозата е поставена въз основа на клинични симптоми, хематология и/или бърз тест за имуноглобулин G антитела. Следователно не за всички обхванати случаи е потвърдено, че всъщност са заразени с *E. canis*. Кучетата са лекувани с доксициклин (5–10 mg на kg тт на ден) за период от една до три седмици. От това изследване не могат да се направят категорични заключения поради неяснотите в диагнозата и продължителността на лечение спрямо получените резултати (много малко кучета са на разположение за последващи анализи).

В четвъртия доклад (Villaescusa *et al.*, 2015 г.)<sup>27</sup> са обхванати 20 кучета със СМЕ, заразени с *E. Canis* по естествен път. Диагнозата е поставена въз основа на клинични симптоми и серология или PCR. Кучетата са лекувани в съответствие с предложената дозировка и по-голямата част от тях са се възстановили клинично.

Като цяло данните от литературата, цитирани от ПЛУ, предоставят ограничена подкрепа за предложеното показание за *E. canis* при кучета. Липсват съответни данни за чувствителност, както и контролирани клинични изпитвания в подкрепа на показанието. Съществуват няколко серии от случаи, които изглежда показват клинично подобрене при кучета с остра или субклинична СМЕ, лекувани с доксициклин в предложената доза. CVMP обаче признава, че Ронахап е показан за лечение на инфекции с *E. canis* в няколко държави членки без опасения относно докладваната липса на ефикасност. Поради тази причина CVMP стига до заключението, че показанието за лечение на ерлихиоза, причинена от *Ehrlichia canis* при кучета, е приемливо за хармонизираната КХП.

В подкрепа на показанието за лечение на векторно-предавано заболяване, свързано с *E. canis* при котки, ПЛУ се позовава на данни за ефикасност от публикуваната литература, състояща се от седем доклада<sup>28, 29, 30, 31, 32, 33</sup>. Три от докладите представляват проучвания на конкретни случаи или малки серии от случаи, обхващащи котки с гранулоцитна ерлихиоза, причинена от *Anaplasma phagocytophilum*, поради което не се считат за значими. Два от докладите представляват обзорни статии и не съдържат данни, които да са обект на права на собственост. Останаха два доклада в подкрепа на предложеното показание.

В публикацията на Beaufils (1999 г.)<sup>28</sup> е описано изследване при 11 котки с клинични симптоми и серологично позитивни за *E. canis*. Седем котки са лекувани с доксициклин. След няколко дни на лечение котките са излекувани клинично. Известно е, че антителата към рикетсиални инфекции

<sup>26</sup> Van der Krogt J. (2010). *Ehrlichia canis* infections on the island of Curaçao – An overview of the clinical picture and current diagnostics & therapies. Research report. 21 pages.

<sup>27</sup> Villaescusa A., García-Sancho M., Rodríguez-Franco F., Tesouro M., Sainz Á. (2015). Effects of doxycycline on haematology, blood chemistry and peripheral blood lymphocyte subsets of healthy dogs and dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*. The Veterinary Journal 204(3), 263-268.

<sup>28</sup> Beaufils J., Martin-Granel J., Jumelle P., Barbault-Jumelle M. (1999). Ehrlichiose probable chez le chat : étude rétrospective sur 21 cas. Pratique médicale et chirurgicale de l'Animal de compagnie 34, 587-596 (French - translated).

<sup>29</sup> Breitschwerdt E., Abrams-Ogg A., Lappin M., Bienzle D., Jancoc S., Cowan, *et al.* (2002). Molecular evidence supporting *Ehrlichia canis*-like infection in cats. Journal of veterinary internal medicine 16, 642-649.

<sup>30</sup> Björnsdóttir *et al.* (1999). Feline granulocytic ehrlichiosis - a report of a new clinical entity and characterisation of the infectious agent Journal of Small Animal Practice 40(1), 20-24.

<sup>31</sup> Tarello W. (2002). Granulocytic Ehrlichia-like bodies in a cat with chronic oral disease: case report. Revue de Médecine Vétérinaire 153(6), 401-406.

<sup>32</sup> Tarello W (2005). Microscopic and clinical evidence for *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *phagocytophilum* infection in Italian cats. Veterinary Record 156(24), 772.

<sup>33</sup> Lobetti R. (2017). Tick-Borne Diseases of the Cat. Advances in Small Animal Medicine and Surgery 30(11), 1-3.

могат да бъдат открити чрез имунофлуоресцентна и ензимно-свързана имуносорбентна техника (ELISA), но *E. canis* може да встъпва в кръстосана реакция с други видове *Ehrlichia*. За потвърждаване на случаите в това изследване не е използван PCR, което се счита за недостатък.

В публикацията на Breitschwerdt *et al.* (2002 г.)<sup>29</sup> са обхванати 3 котки, заразени по естествен път с *E. canis* (щамове от Съединените щати) и лекувани с доксициклин. Всички котки дават отрицателен резултат за специфичните антитела на *E. canis*, но инфекцията с бактерията *E. canis* е потвърдена с PCR. Котките са лекувани с дози доксициклин, по-високи от предложените понастоящем. Всички котки получават едновременно с това и други лекарства, включително преднизолон, които могат да повлияят на резултатите. Котките се подобряват клинично в рамките на няколко дни след започване на лечението.

Представените от ПЛУ данни предоставят много ограничена подкрепа за предложеното показание за лечение на инфекция с *E. canis* при котки. Липсват ФК или подходящи ФД данни в подкрепа на дозата и ефикасността, както липсват и контролирани клинични изпитвания в подкрепа на показанието, основаващо се на много малко клинични случаи. Данните само в един доклад, обхващащ 11 котки, са с произход от Европа, като в тези случаи диагнозата е поставена само въз основа на серологията, при което не може да бъде изключена кръстосаната реакция с други *Ehrlichia* spp. Бактериологичното излекуване след лечението не е сигурно, но вероятно не е и пълно при всички лекувани котки. Поради тези недостатъци CVMP стига до заключението, че показанието за ерлихиоза при котки трябва да се пропусне.

#### **Точка 4.3 от КХП „Противопоказания“**

ПЛУ предлага списък с противопоказания (свръхчувствителност, бъбречна или чернодробна недостатъчност, заболявания, свързани с повръщане или дисфагия, известна фоточувствителност, употреба при кученца и котенца преди завършване на образуването на емайла в зъбите), като всичките са включени в одобрените КХП. CVMP стига до заключението, че списъкът с противопоказания се счита за приемлив с незначителни корекции съгласно последния образец на QRD.

#### **Точка 4.4 от КХП „Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП“**

Притежателят на лиценза за употреба предлага в хармонизираната КХП да бъде включено специално предупреждение относно препоръките за лечение на *E. canis*, включително да се посочи необходимостта от лечение на тежка или хронична ерлихиоза за период, по-дълъг от 28 дни. Текстът е извлечен от различни точки от по-рано одобрени КХП, който CVMP приема с незначителни изменения.

#### **Точка 4.5 от КХП „Специални предпазни мерки при употреба“**

Предложеният от ПЛУ съвет таблетките да се приемат с храна, за да се избегне повръщане, се счита за приемлив и вече присъства в КХП на повечето държави членки.

Посочването, че употребата на тетрациклини в периода на развитие на зъбите може да причини промяна в цвета на зъбите, се счита за приемливо.

Предупрежденията относно антимикробната резистентност са въведени в съответствие с препоръките в насоките на CVMP относно КХП за ветеринарномедицински продукти, съдържащи антимикробни средства (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)<sup>34</sup>.

---

<sup>34</sup> CVMP guideline on the SPC for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1) - [link](#)

Предложеният от ПЛУ текст за „Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните“ е преразгледан в съответствие с насоките на CVMP за безопасност на потребителите на ветеринарномедицински продукти и с последния образец на QRD, като е разширен, за да включва информация за риска от кръстосана сенсибилизация и информация за потенциални неблагоприятни ефекти във връзка със случайно поглъщане.

#### **Точка 4.6 от КХП „Неблагоприятни реакции (честота и важност)“**

Включени са съответните неблагоприятни реакции, посочени в одобрените на национално равнище КХП. За стомашно-чревни неблагоприятни реакции честота от „много рядко“ се приема въз основа на данни за лекарствената безопасност след пускането на пазара. Предвид липсата на данни от надеждни клинични проучвания CVMP стига до заключението, че от данните за лекарствената безопасност е вероятно да има по-представителна честота, като се има предвид широката употреба на продукта след неговото лицензиране.

#### **Точка 4.7 от КХП „Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене“**

ПЛУ предлага да не се препоръчва употребата на Ronaphan по време на бременност и в съответствие с по-рано одобрените КХП, като това предложение е подкрепено от CVMP.

#### **Точка 4.8 от КХП „Взаимодействия“**

По отношение на взаимодействието с антиепилептични лекарства се препоръчва към барбитуратите и фенитоина да се включи карбамазепин. Освен това беше отбелязано, че в КХП в някои държави членки е включено предупреждение, че доксициклин може да увеличи ефекта на антитромботичните агенти, тъй като тетрациклините потискат плазмената активност на протромбина. Освен това беше предложено да се включи общо твърдение, че поливалентните катиони (напр. калций, магнезий, алуминий и желязо) намаляват абсорбцията на доксициклин, както е посочено в КХП в няколко държави членки.

Въпреки че не е предоставена научна литература, с която да се обосноват предложените по-горе формулировки, описаните взаимодействия са добре известни във ветеринарната практика. Поради това CVMP предлага тази информация да се запази в хармонизираната КХП.

#### **Точка 4.9 от КХП „Доза и начин на приложение“**

По отношение на режима на дозиране предложението за всички показания е 10 mg на kg телесно тегло на ден за кучета и котки. Предложената продължителност на лечението е 7 дни за остри респираторни инфекции, 10 дни за хронични респираторни инфекции, 21 дни за инфекции на кожата и 28 дни за ерлихиоза.

В подкрепа на предложената дозировка ПЛУ се позовава на ФК/ФД свойствата на доксициклина, както са представени в заявленията за първоначален лиценз за употреба, в новия ФК/ФД анализ, както и в публикувана литература.

Новият ФК/ФД анализ на ПЛУ, основаващ се на дозата от 10 mg на kg тт на ден, показва, че МИК от 0,125 µg/ml за кучета и 0,03 µg/ml за котки осигурява вероятност от най-малко 90 % прицелна ефективност.

ФК/ФД анализът за кучета предоставя известна подкрепа за ефикасността на дозата от 10 mg на kg тт въпреки съществуващите индикации, че за предпочитане може да е по-висока доза, тъй като граничната стойност от 0,125 µg/ml не обхваща цялата популация с див тип за целевите патогени. Същевременно беше отбелязано, че такъв е случаят и с по-високата доза от 20 mg на kg тт, одобрена в две държави членки. ФК/ФД анализът за котки не подкрепя дозата от 10 mg на kg тт поради по-високата степен на свързване с протеини при котки в сравнение с кучета. Освен

това, при по-високата доза от 20 mg на kg тт, повечето от целевите патогени са с МИК над граничната стойност на ФК/ФД (0,06 µg/ml за дозата от 20 mg/kg).

От заявленията за първоначален лиценз за употреба липсват клинични изпитвания за характеризиране на дозата. Дозата от 10 mg на kg тт на ден е използвана в първоначалните клинични изпитвания за лечение на респираторни и кожни инфекции, но от тези изпитвания не могат да се направят категорични заключения относно ефикасността поради недостатъци в плана на проучването. От сериите от случаи, представени в подкрепа на ефикасността срещу кучешка ерлихиоза, обаче може да се получи известна подкрепа за дозата от 10 mg на kg тт на ден. Освен това е отбелязано още, че в международните консенсусни насоки за лечение на респираторни инфекции (Larín *et al*, 2017 г.)<sup>12</sup> се препоръчва доза от 10 mg на kg тт на ден.

В заключение, ФК/ФД анализът предоставя известна подкрепа за дозата от 10 mg на kg тт на ден при кучета, но не и при котки. Увеличаването на дозата на 20 mg на kg тт не би увеличило значително дела на бактериалните изолати, които се считат за „чувствителни“ към доксициклин при кучета и котки, а съществува риск една увеличена доза да доведе до намалена стомашно-чревна поносимост към продукта (Savadelis *et al*, 2018 г.)<sup>35</sup>. Въз основа на това и на факта, че дозата от 10 mg на kg тт на ден е била одобрена в повечето държави членки, където е била използвана в продължение на няколко години при кучета и котки, без каквито и да било опасения по отношение на докладите за липса на ефикасност, CVMP стига до заключението, че дозата от 10 mg на kg тт за лечение на респираторни инфекции при кучета и котки и ерлихиоза при кучета може да бъде приета.

По отношение на продължителността на лечение не се счита за подходящо да се разшири респираторното показание, за да се идентифицират конкретно острите и хронични респираторни инфекции, поради което CVMP стига до заключението, че отделни препоръки за дозиране при остри и хронични инфекции не се приемат. Въз основа на одобрената понастоящем продължителност на лечение CVMP стига до заключението, че продължителността на лечението за инфекции на дихателните пътища при кучета и котки трябва да бъде посочена като 5–10 дни. Тази продължителност на лечението ще позволи да бъде направена и клинична преценка от ветеринарния хирург, без да се определя по-голяма продължителност на лечението, която може да не е необходима.

За инфекциите на кожата притежателят на лиценза за употреба е предложил продължителност на лечението от 21 дни във връзка с препоръките на ISCAID (Hillier *et al*, 2014 г.)<sup>15</sup>. Това е нова продължителност на лечение, която не е включена в нито една от понастоящем одобрените КХП, с оглед на което не може да бъде приета в рамките на тази процедура. Въпреки това CVMP стига до заключението, че съотношението полза/риск за показанието за инфекции на кожата при котки и кучета е отрицателно и всяко позоваване на това показание в информацията за продукта трябва да се пропусне.

За лечение на *E. canis* при кучета CVMP счита за приемлива предложената продължителност на лечение от 28 дни, както вече е одобрена в няколко държави членки. Въпреки че в представените клинични данни могат да бъдат установени недостатъци, CVMP стига до заключение, че от представените изследвания може да се извлече разумна подкрепа за тази продължителност на лечение.

---

<sup>35</sup> Savadelis MD, Day KM, Bradner JL, Wolstenholme AJ, Dzimianski MT, Moorhead AR. Efficacy and side effects of doxycycline versus minocycline in the three-dose melarsomine canine adulticidal heartworm treatment protocol. *Parasites & vectors*. 2018 Dec 1;11(1):671.

#### **Точка 4.10 от КХП „Предозиране“**

Предложеният от ПЛУ текст за точка 4.10 от КХП в хармонизираната КХП за Ronaxan таблетки представлява обединен текст от КХП във всички държави членки, в които Ronaxan е лицензиран за употреба. Данните са получени от проучванията за безопасност при целевите животни, обхванати в заявленията за първоначален лиценз за употреба. CVMP счита формулировката за приемлива с незначителни изменения.

#### **Точка 5.1 от КХП „Фармакодинамични свойства“**

Предложеният текст за тази точка е актуализиран в съответствие с насоките на CVMP относно КХП за ветеринарномедицински продукти, съдържащи антимикробни средства (ЕМА/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)<sup>34</sup>. Включена е подходяща информация за молекулярната генетика на данните за придобита резистентност и чувствителност към целевите бактерии. CVMP стига до заключението, че предложеният текст е приемлив с изменения (т.е. добавяне на информация за това кога са събрани данните за чувствителност, заличаване на данните за чувствителност за целевите патогени, които вече не са включени в показанията, заличаване на твърдението, че не е установена корезистентност, и заличаване на позоваването на ФК/ФД гранични стойности, тъй като тази информация се счита за трудна за тълкуване от страна на предписващия лекар).

#### **Точка 5.2 от КХП „Фармакокинетични особености“**

CVMP стига до заключение, че предложеният от ПЛУ текст за тази точка по отношение на абсорбцията, разпределението и елиминирането се счита за приемлив с изменения.

### **3. Оценка на съотношението полза/риск**

#### **Въведение**

Тази оценка на съотношението полза/риск е извършена в контекста на член 34 от Директива 2001/82/ЕО, като целта е условията за лицензиране на ветеринарномедицинския продукт Ronaxan и свързаните с него имена да се хармонизират в рамките на ЕС. Сезирането води до пълно хармонизиране на информацията за продукта. Оценката се спира на въпроси, свързани с хармонизацията, което може да промени съотношението полза/риск.

Ronaxan са таблетки, съдържащи 20 mg, 100 mg или 250 mg доксициклинов хиклат като активна субстанция. Доксициклин принадлежи към тетрациклиновата група и е активен срещу голяма част от грам-положителните и грам-отрицателните патогени.

#### **Оценка на ползите**

Въз основа на представените данни могат да бъдат подкрепени следните показания за Ronaxan:

Кучета:

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от чувствителни към доксициклин *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp.

За лечение на ерлихиоза при кучета, причинена от *Ehrlichia canis*.

Котки:

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от чувствителни към доксициклин *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp.

В подкрепа на показанието за лечение на респираторни инфекции притежателят на лиценза за употреба предоставя съвкупност от данни за *in vitro* чувствителност, фармакокинетични данни, подход за моделиране на ФК/ФД, данни за клинична ефикасност от заявлението за първоначален лиценз за употреба на Ronaxon и обосновки от литературата.

Показанието за лечение на ерлихиоза при кучета е подкрепено от публикувани данни за ефикасност.

Режимът на дозиране е подкрепен от ФК/ФД подход, включващ актуални данни за чувствителност на целевите бактерии и/или обосновки от литературата.

### **Оценка на риска**

Препоръчаните режими на дозиране не са увеличени над вече одобрените такива, както не са разширени и показанията по отношение на вече одобрените. Поради това оценката на безопасността на целевите животни, риска за околната среда и безопасността на потребителите не повдига нови въпроси.

### **Управление на риска или мерки за намаляването му**

Хармонизираната информация за продукта Ronaxon съдържа информация, която е необходима за осигуряване на безопасната и ефективна употреба на продукта при целевите животински видове.

Предложените в информацията за продукта предупреждения и предпазни мерки се считат за достатъчни, за да се гарантира безопасността на продукта за целевите животни и потребители.

Предпазните мерки за употреба при животни са допълнени, за да се вземат предвид настоящите препоръки относно предпазните мерки по отношение на рисковете, свързани с антимикробната резистентност. Освен това информацията относно данните за резистентност и чувствителност на целевите бактерии е актуализирана в съответствие с насоките на CVMP относно КХП за ветеринарномедицински продукти, съдържащи антимикробни средства (ЕМЕА/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)<sup>34</sup>.

В точка 4.6 от КХП е включено твърдение, че употребата на тетрациклини в периода на развитие на зъбите може да доведе до промяна в цвета на зъбите, а в точка 4.3 от КХП е включено противопоказание продуктът да не се използва при кученца и котенца, преди да е приключило образуването на емайл върху зъбите.

### **Оценка и заключения за съотношението полза/риск**

Предоставени са данни в подкрепа на това, че Ronaxon е ефикасен за лечение на респираторни инфекции при кучета и котки и на ерлихиоза при кучета. Ситуацията с резистентността за целевите патогени, изброени за респираторното показание, се счита за благоприятна.

Не са представени данни, които могат да поставят под въпрос дали Ronaxon се понася добре от целевите животни и дали представлява риск за потребителите и за околната среда, когато се използва съгласно препоръките. В информацията за продукта са включени подходящи предпазни мерки.

След като разгледа основанията за сезиране и данните, представени от притежателя на лиценза за употреба, CVMP стига до заключение, че съотношението полза/риск за продукта остава положително предвид препоръчаните промени в информацията за продукта.

## **Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че предметът на сезирането е хармонизирането на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката;
- CVMP прегледа кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, предложени от притежателите на лиценза за употреба, и разглежда всички подадени данни;

CVMP препоръчва изменение на лицензите за употреба за Ropaxan и свързаните с него имена, посочени в приложение I, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката са определени в приложение III.

## **Приложение III**

### **Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка**

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Търговско наименование> 20 mg таблетки за кучета и котки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

### Активна субстанция:

Doxusuclyne (като doxusuclyne hyclate) ..... 20 mg

### Експципенти:

За пълния списък на експципентите, виж т. 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки.

Светложълти до жълти, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с делителна черта.

Таблетките могат да се разделят на две равни части.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Видове животни, за които е предназначен ВМП

Кучета и котки.

### 4.2. Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

#### Кучета

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

За лечение на ерлихиоза при кучета, причинена от *Ehrlichia canis*.

#### Котки

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

### 4.3. Противопоказания

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от експципентите.

Да не се използва при животни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Да не се използва при животни със заболявания, свързани с повръщане или дисфагия (вж. също точка 4.6).

Да не се използва при животни с известна фоточувствителност (вж. също точка 4.6).

Да не се използва при кученца и котенца, преди да е приключило образуването на зъбния емайл.

#### 4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Инфекция с *Ehrlichia canis*: лечението трябва да започне при появата на клинични признаци. Не винаги се постига пълно елиминиране на патогена, но лечението в продължение на 28 дни обикновено води до отшумяване на клиничните признаци и намаляване на бактериалния товар. Може да се наложи лечението да е с по-голяма продължителност след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар, особено при тежка или хронична ерлихиоза. Всички лекувани пациенти трябва да се наблюдават редовно, дори след клиничното излекуване.

#### 4.5 Специални предпазни мерки при употреба

##### Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Таблетките трябва да се прилагат с храна, за да се избегне повръщане и да се намали вероятността от дразнене на хранопровода.

Продуктът трябва да се прилага внимателно при млади животни, тъй като тетрациклините като клас могат да причинят трайно обезцветяване на зъбите, когато се прилагат по време на развитието им. Въпреки това литературата за човешкото здраве сочи, че доксициклинът може да причини тези аномалии с по-малка степен на вероятност в сравнение с другите тетрациклини поради намалената му способност да хелатира калций.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на идентификация и тестване за чувствителност на целевите патогени. Ако това не е възможно, лечението трябва да се основава на епидемиологичната информация и информация за чувствителността на целевите патогени на местно/регионално ниво.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт, отклоняваща се от инструкциите, дадени в кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към доксициклин, и да намали ефективността на лечението с други тетрациклини поради потенциала за кръстосана резистентност.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да е в съответствие с официалните, национални и регионални антимикробни политики.

##### Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с известна свръхчувствителност към доксициклин или други тетрациклини трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт и индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

В случай на кожно раздразнение да се потърси незабавно медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Случайното поглъщане, особено от деца, може да причини неблагоприятни реакции като повръщане. За да се избегне случайно поглъщане, блистерите трябва да се поставят обратно във външната опаковка и да се съхраняват на безопасно място. При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

#### 4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Стомашно-чревни неблагоприятни реакции, включително повръщане, гадене, саливация, езофагит и диария са съобщавани много рядко в спонтанни съобщения.

След терапия с тетрациклин може да се появят фоточувствителност и фотодерматит при излагане на интензивна слънчева или ултравиолетова светлина. (Вж. също точка 4.3).

Употребата на тетрациклин по време на периода на развитие на зъбите може да доведе до обезцветяване на зъбите.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)

- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третиран животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 третиран животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третиран животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третиран животни, включително изолирани съобщения).

#### 4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци не показват никакви доказателства за тератогенност или фетотоксичност на доксициклин. Тъй като обаче няма налична информация при видовете животни, за които е предназначен ВМП, употребата не се препоръчва по време на бременност.

Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

#### 4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Доксициклинът не трябва да се използва едновременно с други антибиотици, особено бактерицидни субстанции като  $\beta$ -лактамите. Може да възникне кръстосана резистентност към тетрациклини.

Полуживотът на доксициклина се намалява чрез едновременното приложение на барбитурати, фенитоин и карбамазепин.

Може да се наложи коригиране на дозата при наличие на антикоагулантна терапия, тъй като тетрациклините потискат плазмената активност на протромбина.

Едновременното приложение на перорални абсорбенти, антиациди и продукти, включително многовалентни катиони, трябва да се избягва, тъй като те намаляват наличността на доксициклин.

#### 4.9 Доза и начин на приложение

За перорално приложение.

Дозата е 10 mg доксициклин на kg телесна маса на ден, което съответства на една таблетка на 2 kg телесна маса. За осигуряване на правилно дозиране телесната маса на животните трябва да се определи колкото е възможно по-точно, за да се избегне прилагане на по-голяма или по-малка от необходимата доза. За да се регулира дозата таблетките могат да се разделят на две равни части. Дозата може да се раздели на две дневни приложения. Продължителността на лечението може да се адаптира в зависимост от клиничния отговор след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

| Заболяване                     | Схема на дозиране | Продължителност на лечението |
|--------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Инфекция на дихателните пътища | 10 mg/kg на ден   | 5-10 дни                     |
| Ерлихиоза при кучета           | 10 mg/kg на ден   | 28 дни                       |

#### 4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Повръщане може да се настъпи при кучета при 5-кратно превишаване на препоръчителната доза. Повишени нива на ALT, GGT, ALP и общ билирубин се съобщават при кучета при 5-кратно предозиране.

#### 4.11 Карентен срок

Не е приложимо.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба; тетрациклини.  
Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QJ01AA02.

## 5.1 Фармакодинамични свойства

Доксициклинът е широкоспектърен антибиотик от класа на тетрациклините, активен срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, включително аеробни и анаеробни видове.

Доксициклинът инхибира синтеза на бактериални протеини, като се свързва с 30-S рибозомните субединици. Това пречи на свързването на аминокетил-тРНК с акцепторния участък на мРНК-рибозомния комплекс и предотвратява свързването на аминокиселините с удължаващите се пептидни вериги; доксициклин има предимно бактериостатична активност.

Проникването на доксициклин в бактериалната клетка се извършва чрез активен транспорт и пасивна дифузия.

Основните механизми на придобита резистентност към класа антибиотици тетрациклини включват активна ефлуксна и рибозомна защита. Трети механизъм е ензимното разграждане. Гените, медиращи резистентност, могат да бъдат пренесени върху плазмиди или транспозони, като например *tet(M)*, *tet(O)* и *tet(B)*, които могат да бъдат открити както в Грам-положителни, така и в Грам-отрицателни микроорганизми, включително клинични изолати.

Кръстосаната резистентност към други тетрациклини е често срещана, но зависи от механизма за осигуряване на резистентност. Поради по-високата мастна разтворимост и по-голямата способност за преминаване през клетъчните мембрани (в сравнение с тетрациклин), доксициклин запазва определена степен на ефикасност срещу микроорганизми с придобита устойчивост към тетрациклини чрез ефлуксни помпи. Все пак резистентността, медирана чрез протеини за рибозомна защита, осигурява кръстосана резистентност към доксициклин.

Следните стойности на минимална инхибиторна концентрация (MIC) за целевите бактерии са събрани между 2017 г. и 2018 г. като част от текущите Европейски проучвания за наблюдение:

| Бактериален патоген              | Произход (брой на изследваните щамове) | MIC <sub>50</sub> (µg/ml) | MIC <sub>90</sub> (µg/ml) |
|----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | Куче – дихателни пътища (38)           | 0,12                      | 0,5                       |
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | Котка – дихателни пътища (11)          | 0,12                      | 0,12                      |
| <i>Pasteurella</i> spp.          | Куче – дихателни пътища (27)           | 0,12                      | 0,25                      |
| <i>Pasteurella</i> spp.          | Котка – дихателни пътища (77)          | 0,12                      | 0,25                      |

Данните за антибиотична чувствителност за *Ehrlichia canis* са ограничени.

## 5.2 Фармакокинетични особености

### Резорбция

След перорално приложение бионаличността на доксициклин е 45% при кучета и 48% при котки. Пиковите концентрации от 4,5 µg/ml (кучета) и 3,8 µg/ml (котки) се достигат в рамките на 3 часа след пероралното приложение, в подкрепа на схващането, че доксициклин се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт.

### Разпределение

Доксициклинът е широко разпространен в организма поради физикохимичните му характеристики, тъй като е силно мастно разтворим. Обемът на разпределение е 1,72 L/kg при кучета и 0,9 L/kg при котки, което подпомага преминаването на доксициклин от кръвта в тъканите. В литературата свързването с протеини при кучетата се съобщава като 91,75% ± 0,63 и 91,4%. При котките в една публикация се съобщава за свързване с протеини до 98,35% (± 0,24).

Концентрациите на тъканите, с изключение на кожата, обикновено са по-високи от плазмените нива, включително отделителните органи (черен дроб, бъбреци и черва) и за белите дробове.

#### Елиминиране

След еднократно приложение елиминирането на полуживота ( $T_{1/2}$ ) е 7,84 часа и 5,82 часа, съответно при кучета и котки. Отделянето става в непроменена активна форма (90%) чрез изпражненията (приблизително 75%), чрез урината (приблизително 25%) и по-малко от 5% чрез жлъчните пътища.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на ексципиентите**

Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Основни несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт, опакован за продажба: 3 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение на продукта**

Да не се съхранява при температура над 25°C.  
Съхранявайте блистера във външната картонена опаковка.

### **6.5 Вид и състав на първичната опаковка**

Блистери (поливинилхлорид ацетилхлорид комплекс и алуминиево фолио) от 10 таблетки, опаковани в картонена кутия.

Картонена кутия, съдържаща 2 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 5 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 10 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 50 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 100 блистера по 10 таблетки

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

### **6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

Да се попълни съгласно националните изисквания.

## **8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА**

Не е приложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТ**

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия за 2 x 10 таблетки, 5 x 10 таблетки, 10 x 10 таблетки, 50 x 10 таблетки и 100 x 10 таблетки**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

<Търговско наименование> 20 mg таблетки за кучета и котки  
doxycycline hyclate

**2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ**

Всяка таблетка съдържа:  
Doxycycline (като doxycycline hyclate) ..... 20 mg

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Таблетки

**4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

2 x 10 таблетки  
5 x 10 таблетки  
10 x 10 таблетки  
50 x 10 таблетки  
100 x 10 таблетки

**5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета и котки.

**6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТЕН СРОК**

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Да се пази блистерът във външната опаковка.

**12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Унищожаване: прочети листовката.

**13. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

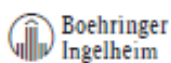
**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ БЛИСТЕРИ ИЛИ ЛЕНТИ**

Блистер от 10 таблетки

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

<Търговско наименование> 20 mg таблетки за кучета и котки  
doxycycline hyclate

**2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**



**3. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до: {месец/година}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

**5. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

## **В. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА:

<Търговско наименование> 20 mg таблетки за кучета и котки

### 1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

Да се попълни съгласно националните изисквания.

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Франция

### 2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Търговско наименование> 20 mg таблетки за кучета и котки

doxycycline hyclate

### 3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Всяка таблетка съдържа:

**Активна субстанция:**

Doxycycline (като doxycycline hyclate) ..... 20 mg

Светложълти до жълти, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с делителна черта.

Таблетките могат да се разделят на две равни части.

### 4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

#### Кучета

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

За лечение на ерлихиоза при кучета (заболяване, предавано от кърлежи), причинено от *Ehrlichia canis*.

#### Котки

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

### 5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

Да не се използва при животни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Да не се използва при животни със заболявания, свързани с повръщане или дисфагия (трудно преглъщане) (вж. също точка „Неблагоприятни реакции“).

Да не се използва при животни с известна фоточувствителност (вж. също точка „Неблагоприятни реакции“).

Да не се използва при кученца и котенца, преди да е приключило образуването на зъбния емайл.

## **6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ**

Много рядко са докладвани стомашно-чревни неблагоприятни реакции, включително повръщане, гадене (признаци, че животното може да е болно), саливация (слюноотделяне), езофагит (дразнене на хранопровода) и диария в спонтанни съобщения.

След лечение с тетрациклин може да се появят фоточувствителност и фотодерматит (кожно раздразнение) след излагане на интензивна слънчева или ултравиолетова светлина. (Вж. също точка „Противопоказания“).

Употребата на тетрациклин по време на периода на развитие на зъбите може да доведе до обезцветяване на зъбите.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите никакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинският продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

## **7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета и котки.

## **8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ**

За перорално приложение.

Дозата е 10 mg доксициклин на kg телесна маса на ден, което съответства на една таблетка на 2 kg телесна маса. Дозата може да се раздели на две дневни приложения. Продължителността на лечението може да се адаптира в зависимост от клиничния отговор след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

| Заболяване                     | Схема на дозиране | Продължителност на лечението |
|--------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Инфекция на дихателните пътища | 10 mg/kg на ден   | 5-10 дни                     |
| Ерлихиоза при кучета           | 10 mg/kg на ден   | 28 дни                       |

## **9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

За осигуряване на правилно дозиране телесната маса на животните трябва да се определи колкото е възможно по-точно, за да се избегне прилагане на по-висока или по-ниска от необходимата доза. За да се регулира дозата, таблетките могат да се разделят на две равни части. Таблетките трябва да се приемат с храна, за да се избегне повръщане.

## **10. КАРЕНТЕН СРОК**

Не е приложимо.

## **11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Съхранявайте блистера във външната картонена опаковка.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картонената кутия след „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

## **12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

За ветеринарния лекар

Инфекция с *Ehrlichia canis*: лечението трябва да започне при появата на клинични признаци. Не винаги се постига пълно елиминиране на патогена, но лечението в продължение на 28 дни обикновено води до отшумяване на клиничните признаци и намаляване на бактериалния товар. Може да се наложи по-голяма продължителност на лечението въз основа на преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар, особено при тежка или хронична ерлихиоза. Всички лекувани пациенти трябва да се наблюдават редовно, дори след клиничното излекуване.

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Таблетките трябва да се прилагат с храна, за да се избегне повръщане и да се намали вероятността от дразнене на хранопровода.

Продуктът трябва да се прилага внимателно при млади животни, тъй като тетрациклините като клас могат да причинят трайно обезцветяване на зъбите, когато се прилагат по време на развитието им. Въпреки това литературата за човешкото здраве сочи, че доксициклинът може да причини тези аномалии с по-малка степен на вероятност в сравнение с другите тетрациклини поради намалената му способност да хелатира калций.

За ветеринарния лекар

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на идентификация и тестване за чувствителност на целевите патогени. Ако това не е възможно, лечението трябва да се основава на епидемиологичната информация и информация относно чувствителността на целевите патогени на местно/регионално ниво.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт, отклоняваща се от инструкциите, дадени в кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към доксициклин, и може да намали ефективността на лечението с други тетрациклини поради потенциала за кръстосана резистентност.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да бъде в съответствие с официалните, национални и регионални антимикробни политики.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с известна свръхчувствителност към доксициклин или други тетрациклини трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт и индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

В случай на кожно дразнене да се потърси незабавно медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Случайното поглъщане, особено от деца, може да причини неблагоприятни реакции като повръщане. За да се избегне случайно поглъщане, блистерите трябва да се поставят обратно във външната опаковка и да се съхраняват на безопасно място. При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

#### Бременност и лактация:

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци не показват никакви доказателства за тератогенност или фетотоксичност (малформации или деформации на ембриона) на доксициклин. Тъй като обаче няма налична информация за видовете животни, за които е предназначен ВМП, употребата не се препоръчва по време на бременност.

Да се използва съобразно преценка полза/риск на отговорния ветеринарен лекар.

#### Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Доксициклинът не трябва да се използва едновременно с други антибиотици, особено бактерицидни субстанции като  $\beta$ -лактамите (например пеницилин, ампицилин). Може да възникне кръстосана резистентност към тетрациклини.

Полуживотът на доксициклин се намалява чрез едновременно приложение на барбитурати (някои видове седативи или транквиланти), фенитоин и карбамазепин (два вида антиепилептични субстанции).

Може да се наложи коригиране на дозата при наличие на антикоагулантна терапия (разредители на кръвта), тъй като тетрациклините потискат плазмената активност на протромбина.

Едновременното приложение на перорални абсорбенти, антиациди (протектори на стомаха) и продукти, включително многовалентни катиони, трябва да се избягва, тъй като те намаляват наличността на доксициклин.

#### Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Повръщане може да се настъпи при кучета при 5-кратно превишаване на препоръчителната доза. Повишени нива на ALT, GGT, ALP и общ билирубин се съобщават при кучета при 5-кратно предозиране.

### **13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни чрез битови отпадъци или отпадни води.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар или фармацевт какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

### **14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

### **15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

#### Размер на опаковката:

2 x 10 таблетки, 5 x 10 таблетки, 10 x 10 таблетки, 50 x 10 таблетки или 100 x 10 таблетки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

За всяка информация относно този ветеринарномедицински продукт, моля, свържете се с териториалния представител на притежателя на лиценза за употреба.

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Търговско наименование> 100 mg таблетки за кучета и котки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

### Активна субстанция:

Doxycycline (като doxycycline hyclate) ..... 100 mg

### Експципенти:

За пълния списък на експципентите, виж т. 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки.

Светложълти до жълти, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с делителна черта.

Таблетките могат да се разделят на две равни части.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Видове животни, за които е предназначен ВМП

Кучета и котки.

### 4.2. Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

#### Кучета

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

За лечение на ерлихиоза при кучета, причинена от *Ehrlichia canis*.

#### Котки

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

### 4.3. Противопоказания

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от експципентите.

Да не се използва при животни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Да не се използва при животни със заболявания, свързани с повръщане или дисфагия (вж. също точка 4.6).

Да не се използва при животни с известна фоточувствителност (вж. също точка 4.6).

Да не се използва при кученца и котенца, преди да е приключило образуването на зъбния емайл.

#### 4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Инфекция с *Ehrlichia canis*: лечението трябва да започне при появата на клинични признаци. Не винаги се постига пълно елиминиране на патогена, но лечението в продължение на 28 дни обикновено води до отшумяване на клиничните признаци и намаляване на бактериалния товар. Може да се наложи лечението да е с по-голяма продължителност след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар, особено при тежка или хронична ерлихиоза. Всички лекувани пациенти трябва да се наблюдават редовно, дори след клиничното излекуване.

#### 4.5 Специални предпазни мерки при употреба

##### Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Таблетките трябва да се прилагат с храна, за да се избегне повръщане и да се намали вероятността от дразнене на хранопровода.

Продуктът трябва да се прилага внимателно при млади животни, тъй като тетрациклините като клас могат да причинят трайно обезцветяване на зъбите, когато се прилагат по време на развитието им. Въпреки това литературата за човешкото здраве сочи, че доксициклинът може да причини тези аномалии с по-малка степен на вероятност в сравнение с другите тетрациклини поради намалената му способност да хелатира калций.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на идентификация и тестване за чувствителност на целевите патогени. Ако това не е възможно, лечението трябва да се основава на епидемиологичната информация и информация за чувствителността на целевите патогени на местно/регионално ниво.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт, отклоняваща се от инструкциите, дадени в кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към доксициклин, и да намали ефективността на лечението с други тетрациклини поради потенциала за кръстосана резистентност.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да е в съответствие с официалните, национални и регионални антимикробни политики.

##### Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с известна свръхчувствителност към доксициклин или други тетрациклини трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт и индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

В случай на кожно дразнене да се потърси незабавно медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Случайното поглъщане, особено от деца, може да причини неблагоприятни реакции като повръщане. За да се избегне случайно поглъщане, блистерите трябва да се поставят обратно във външната опаковка и да се съхраняват на безопасно място. При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

#### 4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

Стомашно-чревни неблагоприятни реакции, включително повръщане, гадене, саливация, езофагит и диария са съобщавани много рядко в спонтанни съобщения.

След терапия с тетрациклин може да се появят фоточувствителност и фотодерматит при излагане на интензивна слънчева или ултравиолетова светлина. (Вж. също точка 4.3).

Употребата на тетрациклин по време на периода на развитие на зъбите може да доведе до обезцветяване на зъбите.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)

- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третиран животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 третиран животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третиран животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третиран животни, включително изолирани съобщения).

#### 4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци не показват никакви доказателства за тератогенност или фетотоксичност на доксициклин. Тъй като обаче няма налична информация при видовете животни, за които е предназначен ВМП, употребата не се препоръчва по време на бременност.

Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

#### 4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Доксициклинът не трябва да се използва едновременно с други антибиотици, особено бактерицидни субстанции като  $\beta$ -лактамите. Може да възникне кръстосана резистентност към тетрациклини.

Полуживотът на доксициклина се намалява чрез едновременното приложение на барбитурати, фенитоин и карбамазепин.

Може да се наложи коригиране на дозата при наличие на антикоагулантна терапия, тъй като тетрациклините потискат плазмената активност на протромбина.

Едновременното приложение на перорални абсорбенти, антиациди и препарати, включително многовалентни катиони, трябва да се избягва, тъй като те намаляват наличността на доксициклин.

#### 4.9 Доза и начин на приложение

За перорално приложение.

Дозата е 10 mg доксициклин на kg телесна маса на ден, което съответства на една таблетка на 10 kg телесна маса. За осигуряване на правилно дозиране телесната маса на животните трябва да се определи колкото е възможно по-точно, за да се избегне прилагане на по-голяма или по-малка от необходимата доза. За да се регулира дозата таблетките могат да се разделят на две равни части. Дозата може да се раздели на две дневни приложения. Продължителността на лечението може да се адаптира в зависимост от клиничния отговор след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

| Заболяване                     | Схема на дозиране | Продължителност на лечението |
|--------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Инфекция на дихателните пътища | 10 mg/kg на ден   | 5-10 дни                     |
| Ерлихиоза при кучета           | 10 mg/kg на ден   | 28 дни                       |

#### 4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Повръщане може да се настъпи при кучета при 5-кратно превишаване на препоръчителната доза. Повишени нива на ALT, GGT, ALP и общ билирубин се съобщават при кучета при 5-кратно предозиране.

#### 4.11 Карентен срок

Не е приложимо.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба; тетрациклини.  
Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QJ01AA02.

## 5.1 Фармакодинамични свойства

Доксициклинът е широкоспектърен антибиотик от класа на тетрациклините, активен срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, включително аеробни и анаеробни видове.

Доксициклинът инхибира синтеза на бактериални протеини, като се свързва с 30-S рибозомните субединици. Това пречи на свързването на аминокетил-тРНК с акцепторния участък на мРНК-рибозомния комплекс и предотвратява свързването на аминокиселините с удължаващите се пептидни вериги; доксициклин има предимно бактериостатична активност.

Проникването на доксициклин в бактериалната клетка се извършва чрез активен транспорт и пасивна дифузия.

Основните механизми на придобита резистентност към класа антибиотици тетрациклини включват активна ефлуксна и рибозомна защита. Трети механизъм е ензимното разграждане. Гените, медиращи резистентност, могат да бъдат пренесени върху плазмиди или транспозони, като например *tet(M)*, *tet(O)* и *tet(B)*, които могат да бъдат открити както в Грам-положителни, така и в Грам-отрицателни микроорганизми, включително клинични изолати.

Кръстосаната резистентност към други тетрациклини е често срещана, но зависи от механизма за осигуряване на резистентност. Поради по-високата мастна разтворимост и по-голямата способност за преминаване през клетъчните мембрани (в сравнение с тетрациклин), доксициклин запазва определена степен на ефикасност срещу микроорганизми с придобита устойчивост към тетрациклини чрез ефлуксни помпи. Все пак резистентността, медирана чрез протеини за рибозомна защита, осигурява кръстосана резистентност към доксициклин.

Следните стойности на минимална инхибиторна концентрация (MIC) за целевите бактерии са събрани между 2017 г. и 2018 г. като част от текущите Европейски проучвания за наблюдение:

| Бактериален патоген              | Произход (брой на изследваните щамове) | MIC <sub>50</sub> (µg/ml) | MIC <sub>90</sub> (µg/ml) |
|----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | Куче – дихателни пътища (38)           | 0,12                      | 0,5                       |
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | Котка – дихателни пътища (11)          | 0,12                      | 0,12                      |
| <i>Pasteurella</i> spp.          | Куче – дихателни пътища (27)           | 0,12                      | 0,25                      |
| <i>Pasteurella</i> spp.          | Котка – дихателни пътища (77)          | 0,12                      | 0,25                      |

Данните за антибиотична чувствителност за *Ehrlichia canis* са ограничени.

## 5.2 Фармакокинетични особености

### Резорбция

След перорално приложение бионаличността на доксициклин е 45% при кучета и 48% при котки. Пиковите концентрации от 4,5 µg/ml (кучета) и 3,8 µg/ml (котки) се достигат в рамките на 3 часа след пероралното приложение, в подкрепа на схващането, че доксициклин се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт.

### Разпределение

Доксициклинът е широко разпространен в организма поради физикохимичните му характеристики, тъй като е силно мастно разтворим. Обемът на разпределение е 1,72 L/kg при кучета и 0,9 L/kg при котки, което подпомага преминаването на доксициклин от кръвта в тъканите. В литературата свързването с протеини при кучетата се съобщава като 91,75% ± 0,63 и 91,4%. При котките в една публикация се съобщава за свързване с протеини до 98,35% (± 0,24).

Концентрациите на тъканите, с изключение на кожата, обикновено са по-високи от плазмените нива, включително отделителните органи (черен дроб, бъбреци и черва) и за белите дробове.

#### Елиминиране

След еднократно приложение елиминирането на полуживота ( $T_{1/2}$ ) е 7,84 часа и 5,82 часа, съответно при кучета и котки. Отделянето става в непроменена активна форма (90%) чрез изпражненията (приблизително 75%), чрез урината (приблизително 25%) и по-малко от 5% чрез жлъчните пътища.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на ексципиентите**

Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Основни несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт, опакован за продажба: 3 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение на продукта**

Да не се съхранява при температура над 25°C.  
Съхранявайте блистера във външната картонена опаковка.

### **6.5 Вид и състав на първичната опаковка**

Блистери (поливинилхлорид ацетилхлорид комплекс и алуминиево фолио) от 10 и 50 таблетки, опаковани в картонена кутия.

Картонена кутия, съдържаща 1 блистера по 50 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 2 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 5 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 10 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 50 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 100 блистера по 10 таблетки

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

### **6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**8.       НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**9.       ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**10.     ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА**

Не е приложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТ**

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия за 1 x 50 таблетки, 2 x 10 таблетки, 5 x 10 таблетки, 10 x 10 таблетки, 50 x 10 таблетки и 100 x 10 таблетки**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

<Търговско наименование> 100 mg таблетки за кучета и котки  
doxycycline hyclate

**2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ**

Всяка таблетка съдържа:  
Doxycycline (като doxycycline hyclate) ..... 100 mg

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Таблетки.

**4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

1 x 50 таблетки  
2 x 10 таблетки  
5 x 10 таблетки  
10 x 10 таблетки  
50 x 10 таблетки  
100 x 10 таблетки

**5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета и котки.

**6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТЕН СРОК**

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Да се пази блистерът във външната опаковка.

**12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Унищожаване: прочети листовката.

**13. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

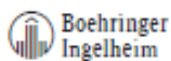
**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ БЛИСТЕРИ ИЛИ ЛЕНТИ**

Блистер от 10 таблетки и 50 таблетки

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

<Търговско наименование> 100 mg таблетки за кучета и котки  
doxycycline hyclate

**2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**



**3. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до: {месец/година}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

**5. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

## **В. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА:

<Търговско наименование> 100 mg таблетки за кучета и котки

### 1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Франция

### 2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Търговско наименование> 100 mg таблетки за кучета и котки

doxycycline hyclate

### 3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Всяка таблетка съдържа:

**Активна субстанция:**

Doxycycline (като doxycycline hyclate) ..... 100 mg

Светложълти до жълти, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с делителна черта.

Таблетките могат да се разделят на две равни части.

### 4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

#### Кучета

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

За лечение на ерлихиоза при кучета (заболяване, предавано от кърлежи), причинено от *Ehrlichia canis*.

#### Котки

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

### 5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

Да не се използва при животни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Да не се използва при животни със заболявания, свързани с повръщане или дисфагия (трудно преглъщане) (вж. също точка „Неблагоприятни реакции“).

Да не се използва при животни с известна фоточувствителност (вж. също точка „Неблагоприятни реакции“).

Да не се използва при кученца и котенца, преди да е приключило образуването на зъбния емайл.

## **6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ**

Много рядко са докладвани стомашно-чревни неблагоприятни реакции, включително повръщане, гадене (признаци, че животното може да е болно), саливация (слюноотделяне), езофагит (дразнене на хранопровода) и диария в спонтанни съобщения.

След лечение с тетрациклин може да се появят фоточувствителност и фотодерматит (кожно раздразнение) след излагане на интензивна слънчева или ултравиолетова светлина. (Вж. също точка „Противопоказания“).

Употребата на тетрациклин по време на периода на развитие на зъбите може да доведе до обезцветяване на зъбите.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите никакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинският продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

## **7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета и котки.

## **8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

За перорално приложение.

Дозата е 10 mg доксициклин на kg телесна маса на ден, което съответства на една таблетка на 10 kg телесна маса. Дозата може да се раздели на две дневни приложения. Продължителността на лечението може да се адаптира в зависимост от клиничния отговор след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

| Заболяване                     | Схема на дозиране | Продължителност на лечението |
|--------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Инфекция на дихателните пътища | 10 mg/kg на ден   | 5-10 дни                     |
| Ерлихиоза при кучета           | 10 mg/kg на ден   | 28 дни                       |

## **9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

За осигуряване на правилно дозиране телесната маса на животните трябва да се определи колкото е възможно по-точно, за да се избегне прилагане на по-висока или по-ниска от необходимата доза. За да се регулира дозата, таблетките могат да се разделят на две равни части. Таблетките трябва да се приемат с храна, за да се избегне повръщане.

## **10. КАРЕНТЕН СРОК**

Не е приложимо.

## **11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Съхранявайте блистера във външната картонена опаковка.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картонената кутия след „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

## **12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

За ветеринарния лекар

Инфекция с *Ehrlichia canis*: лечението трябва да започне при появата на клинични признаци. Не винаги се постига пълно елиминиране на патогена, но лечението в продължение на 28 дни обикновено води до отшумяване на клиничните признаци и намаляване на бактериалния товар. Може да се наложи по-голяма продължителност на лечението въз основа на преценката полза/риск от отговорния ветеринарен лекар, особено при тежка или хронична ерлихиоза. Всички лекувани пациенти трябва да се наблюдават редовно, дори след клиничното излекуване.

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Таблетките трябва да се прилагат с храна, за да се избегне повръщане и да се намали вероятността от дразнене на хранопровода.

Продуктът трябва да се прилага внимателно при млади животни, тъй като тетрациклините като клас могат да причинят трайно обезцветяване на зъбите, когато се прилагат по време на развитието им. Въпреки това литературата за човешкото здраве сочи, че доксициклинът може да причини тези аномалии с по-малка степен на вероятност в сравнение с другите тетрациклини поради намалената му способност да хелатира калций.

За ветеринарния лекар

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на идентификация и тестване за чувствителност на целевите патогени. Ако това не е възможно, лечението трябва да се основава на епидемиологичната информация и информация относно чувствителността на целевите патогени на местно/регионално ниво.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт, отклоняваща се от инструкциите, дадени в кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към доксициклин, и може да намали ефективността на лечението с други тетрациклини поради потенциала за кръстосана резистентност.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да бъде в съответствие с официалните, национални и регионални антимикробни политики.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с известна свръхчувствителност към доксициклин или други тетрациклини трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт и индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

В случай на кожно дразнене да се потърси незабавно медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Случайното поглъщане, особено от деца, може да причини неблагоприятни реакции като повръщане. За да се избегне случайно поглъщане, блистерите трябва да се поставят обратно във

външната опаковка и да се съхраняват на безопасно място. При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря да се предостави листовката или етикета на продукта.

#### Бременност и лактация:

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци не показват никакви доказателства за тератогенност или фетотоксичност (малформации или деформации на ембриона) на доксициклин. Тъй като обаче няма налична информация за видовете животни, за които е предназначен ВМП, употребата не се препоръчва по време на бременност. Да се използва съобразно оценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

#### Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Доксициклинът не трябва да се използва едновременно с други антибиотици, особено бактерицидни субстанции като  $\beta$ -лактамите (например пеницилин, ампицилин). Може да възникне кръстосана резистентност към тетрациклини.

Полуживотът на доксициклин се намалява чрез едновременно приложение на барбитурати (някои видове седативи или транквиланти), фенитоин и карбамазепин (два вида антиепилептични субстанции).

Може да се наложи коригиране на дозата при участници на антикоагулантна терапия (разредители на кръвта), тъй като тетрациклините потискат плазмената активност на протромбина.

Едновременното приложение на перорални абсорбенти, антиацитиди (протектори на стомаха) и продукти, включително многовалентни катиони, трябва да се избягва, тъй като те намаляват наличността на доксициклин.

#### Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Повръщане може да се настъпи при кучета при 5-кратно превишаване на препоръчителната доза. Повишени нива на ALT, GGT, ALP и общ билирубин се съобщават при кучета при 5-кратно предозиране.

### **13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни чрез битови отпадъци или отпадни води.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар или фармацевт какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

### **14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

### **15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

#### Размер на опаковката:

1 x 50 таблетки, 2 x 10 таблетки, 5 x 10 таблетки, 10 x 10 таблетки, 50 x 10 таблетки или 100 x 10 таблетки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

За всяка информация относно този ветеринарномедицински продукт, моля, свържете се с териториалния представител на притежателя на лиценза за употреба.

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Търговско наименование> 250 mg таблетки за кучета

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

### Активна субстанция:

Doxycycline (като doxycycline hyclate) ..... 250 mg

### Ексципиенти

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки.

Светложълти до жълти, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с делителна черта.

Таблетките могат да се разделят на две равни части.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Видове животни, за които е предназначен ВМП

Кучета.

### 4.2. Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

За лечение на ерлихиоза при кучета, причинена от *Ehrlichia canis*.

### 4.3. Противопоказания

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

Да не се използва при животни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Да не се използва при животни със заболявания, свързани с повръщане или дисфагия (вж. също точка 4.6).

Да не се използва при животни с известна фоточувствителност (вж. също точка 4.6).

Да не се използва при кученца, преди да е приключило образуването на зъбния емайл.

### 4.4. Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Инфекция с *Ehrlichia canis*: лечението трябва да започне при появата на клинични признаци. Не винаги се постига пълно елиминиране на патогена, но лечението в продължение на 28 дни обикновено води до отшумяване на клиничните признаци и намаляване на бактериалния товар. Може да се наложи лечението да е с по-голяма продължителност след преценка полза/риск от

отговорния ветеринарен лекар, особено при тежка или хронична ерлихиоза. Всички лекувани пациенти трябва да се наблюдават редовно, дори след клиничното излекуване.

#### **4.5 Специални предпазни мерки при употреба**

##### Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Таблетките трябва да се прилагат с храна, за да се избегне повръщане и да се намали вероятността от дразнене на хранопровода.

Продуктът трябва да се прилага внимателно при млади животни, тъй като тетрациклините като клас могат да причинят трайно обезцветяване на зъбите, когато се прилагат по време на развитието им. Въпреки това литературата за човешкото здраве сочи, че доксициклинът може да причини тези аномалии с по-малка степен на вероятност в сравнение с другите тетрациклини поради намалената му способност да хелатира калций.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на идентификация и тестване за чувствителност на целевите патогени. Ако това не е възможно, лечението трябва да се основава на епидемиологичната информация и информация за чувствителността на целевите патогени на местно/регионално ниво.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт, отклоняваща се от инструкциите, дадени в кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към доксициклин, и да намали ефективността на лечението с други тетрациклини поради потенциала за кръстосана резистентност.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да е в съответствие с официалните, национални и регионални антимикробни политики.

##### Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с известна свръхчувствителност към доксициклин или други тетрациклини трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт и индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

В случай на кожно дразнене да се потърси незабавно медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Случайното поглъщане, особено от деца, може да причини неблагоприятни реакции като повръщане. За да се избегне случайно поглъщане, блистерите трябва да се поставят обратно във външната опаковка и да се съхраняват на безопасно място. При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

#### **4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)**

Стомашно-чревни неблагоприятни реакции, включително повръщане, гадене, саливация, езофагит и диария са съобщавани много рядко в спонтанни съобщения.

След терапия с тетрациклин може да се появят фоточувствителност и фотодерматит при излагане на интензивна слънчева или ултравиолетова светлина. (Вж. също точка 4.3).

Употребата на тетрациклин по време на периода на развитие на зъбите може да доведе до обезцветяване на зъбите.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третиращи животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третиращи животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 третиращи животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третиращи животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третиращи животни, включително изолирани съобщения).

#### 4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци не показват никакви доказателства за тератогенност или фетотоксичност на доксициклин. Тъй като обаче няма налична информация при видовете животни, за които е предназначен ВМП, употребата не се препоръчва по време на бременност.

Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

#### 4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Доксициклинът не трябва да се използва едновременно с други антибиотици, особено бактерицидни субстанции като  $\beta$ -лактамите. Може да възникне кръстосана резистентност към тетрациклини.

Полуживотът на доксициклина се намалява чрез едновременното приложение на барбитурати, фенитоин и карбамазепин.

Може да се наложи коригиране на дозата при участници на антикоагулантна терапия, тъй като тетрациклините потискат плазмената активност на протромбина.

Едновременното приложение на перорални абсорбенти, антиациди и продукти, включително многовалентни катиони, трябва да се избягва, тъй като те намаляват наличността на доксициклин.

#### 4.9 Доза и начин на приложение

За перорално приложение.

Дозата е 10 mg доксициклин на kg телесна маса на ден, което съответства на една таблетка на 25 kg телесна маса. За осигуряване на правилно дозиране телесната маса на животните трябва да се определи колкото е възможно по-точно, за да се избегне прилагане на по-голяма или по-малка от необходимата доза. За да се регулира дозата таблетките могат да се разделят на две равни части. Дозата може да се раздели на две дневни приложения. Продължителността на лечението може да се адаптира в зависимост от клиничния отговор след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

| Заболяване                     | Схема на дозиране | Продължителност на лечението |
|--------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Инфекция на дихателните пътища | 10 mg/kg на ден   | 5-10 дни                     |
| Ерлихиоза при кучета           | 10 mg/kg на ден   | 28 дни                       |

#### 4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Повръщане може да се настъпи при кучета при 5-кратно превишаване на препоръчителната доза. Повишени нива на ALT, GGT, ALP и общ билирубин се съобщават при кучета при 5-кратно предозиране.

#### 4.11 Карентен срок

Не е приложимо.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба; тетрациклини.  
Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QJ01AA02.

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Доксициклинът е широкоспектърен антибиотик от класа на тетрациклините, активен срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, включително аеробни и анаеробни видове.

Доксициклинът инхибира синтеза на бактериални протеини, като се свързва с 30-S рибозомните субединици. Това пречи на свързването на аминокетил-тРНК с акцепторния участък на мРНК-рибозомния комплекс и предотвратява свързването на аминокиселините с удължаващите се пептидни вериги; доксициклин има предимно бактериостатична активност.

Проникването на доксициклин в бактериалната клетка се извършва чрез активен транспорт и пасивна дифузия.

Основните механизми на придобита резистентност към класа антибиотици тетрациклини включват активна ефлуксна и рибозомна защита. Трети механизъм е ензимното разграждане. Гените, медиращи резистентност, могат да бъдат пренесени върху плазмиди или транспозони, като например *tet(M)*, *tet(O)* и *tet(B)*, които могат да бъдат открити както в Грам-положителни, така и в Грам-отрицателни микроорганизми, включително клинични изолати.

Кръстосаната резистентност към други тетрациклини е често срещана, но зависи от механизма за осигуряване на резистентност. Поради по-високата мастна разтворимост и по-голямата способност за преминаване през клетъчните мембрани (в сравнение с тетрациклин), доксициклин запазва определена степен на ефикасност срещу микроорганизми с придобита устойчивост към тетрациклини чрез ефлуксни помпи. Все пак резистентността, медирана чрез протеини за рибозомна защита, осигурява кръстосана резистентност към доксициклин.

Следните стойности на минимална инхибиторна концентрация (MIC) за целевите бактерии са събрани между 2017 г. и 2018 г. като част от текущите Европейски проучвания за наблюдение:

| Бактериален патоген              | Произход ( <i>брой на изследваните щамове</i> ) | MIC <sub>50</sub><br>(µg/ml) | MIC <sub>90</sub><br>(µg/ml) |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | Куче – дихателни пътища (38)                    | 0,12                         | 0,5                          |
| <i>Pasteurella spp.</i>          | Куче – дихателни пътища (27)                    | 0,12                         | 0,25                         |

Данните за антибиотична чувствителност за *Ehrlichia canis* са ограничени.

## 5.2 Фармакокинетични особености

### Резорбция

След перорално приложение бионаличността на доксициклин е 45% при кучета. Пиковите концентрации от 4,5 µg/ml се достигат в рамките на 3 часа след пероралното приложение, в подкрепа на схващането, че доксициклин се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт.

### Разпределение

Доксициклинът е широко разпространен в организма поради физикохимичните му характеристики, тъй като е силно мастно разтворим. Обемът на разпределение е 1,72 L/kg при кучета, което подпомага преминаването на доксициклин от кръвта в тъканите. В литературата свързването с протеини при кучетата се съобщава като 91,75% ± 0,63 и 91,4%.

Концентрациите на тъканите, с изключение на кожата, обикновено са по-високи от плазмените нива, включително отделителните органи (черен дроб, бъбреци и черва) и за белите дробове.

### Елиминиране

След еднократно приложение елиминирането на полуживота ( $T_{1/2}$ ) е 7,84 часа. Отделянето става в непроменена активна форма (90%) чрез изпражненията (приблизително 75%), чрез урината (приблизително 25%) и по-малко от 5% чрез жлъчните пътища.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

#### **6.1 Списък на ексципиентите**

Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

#### **6.2 Основни несъвместимости**

Не са известни.

#### **6.3 Срок на годност**

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт, опакован за продажба: 3 години.

#### **6.4 Специални условия за съхранение на продукта**

Да не се съхранява при температура над 25°C.  
Съхранявайте блистера във външната картонена опаковка.

#### **6.5 Вид и състав на първичната опаковка**

Блистери (поливинилхлорид ацетилхлорид комплекс и алуминиево фолио) от 10 таблетки, опаковани в картонена кутия.

Картонена кутия, съдържаща 1 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 2 блистера по 10 таблетки  
Картонена кутия, съдържаща 10 блистера по 10 таблетки

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

#### **6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

### **8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

### **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА**  
Не е приложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТ**

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия за 1 x 10 таблетки, 2 x 10 таблетки, 10 x 10 таблетки

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

<Търговско наименование> 250 mg таблетки за кучета  
doxycycline hyclate

**2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ**

Всяка таблетка съдържа:  
Doxycycline (като doxycycline hyclate) ..... 250 mg

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Таблетки.

**4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

1 x 10 таблетки  
2 x 10 таблетки  
10 x 10 таблетки

**5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета.

**6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТЕН СРОК**

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Да се пази блистерът във външната опаковка.

**12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Унищожаване: прочети листовката.

**13. НАДПИСЪТ „САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА“ И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ „ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА“**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**16. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

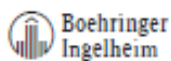
**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ БЛИСТЕРИ ИЛИ ЛЕНТИ**

Блистер от 10 таблетки

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

<Търговско наименование> 250 mg таблетки за кучета  
doxycycline hyclate

**2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**



**3. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до: {месец/година}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида {номер}

**5. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

## **В. ЛИСТОВКА**

**ЛИСТОВКА:**  
**<Търговско наименование> 250 mg таблетки за кучета**

**1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ**

Притежател на лиценза за употреба:

Да се попълни съгласно националните изисквания.

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS  
4 Chemin du Calquet  
31000 Toulouse  
Франция

**2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

<Търговско наименование> 250 mg таблетки за кучета  
doxycycline hyclate

**3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ**

Всяка таблетка съдържа:

**Активна субстанция:**

Doxycycline (като doxycycline hyclate) ..... 250 mg

Светложълти до жълти, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с делителна черта.  
Таблетките могат да се разделят на две равни части.

**4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

За лечение на инфекции на дихателните пътища, включително ринит, тонзилит и бронхопневмония, причинени от *Bordetella bronchiseptica* и *Pasteurella* spp., чувствителни на доксициклин.

За лечение на ерлихиоза при кучета (заболяване, предавано от кърлежи), причинено от *Ehrlichia canis*.

**5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

Да не се използва при животни с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Да не се използва при животни със заболявания, свързани с повръщане или дисфагия (трудно преглъщане) (вж. също точка „Неблагоприятни реакции“).

Да не се използва при животни с известна фоточувствителност (вж. също точка „Неблагоприятни реакции“).

Да не се използва при кученца, преди да е приключило образуването на зъбния емайл.

## **6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ**

Много рядко са докладвани стомашно-чревни неблагоприятни реакции, включително повръщане, гадене (признаци, че животното може да е болно), саливация (слюноотделяне), езофагит (дразнене на хранопровода) и диария в спонтанни съобщения.

След лечение с тетрациклин може да се появят фоточувствителност и фотодерматит (кожно раздразнение) след излагане на интензивна слънчева или ултравиолетова светлина. (Вж. също точка „Противопоказания“).

Употребата на тетрациклин по време на периода на развитие на зъбите може да доведе до обезцветяване на зъбите.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третиращи животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третиращи животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 третиращи животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третиращи животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третиращи животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинският продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

## **7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Кучета.

## **8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

За перорално приложение.

Дозата е 10 mg доксициклин на kg телесна маса на ден, което съответства на една таблетка на 25 kg телесна маса. Дозата може да се раздели на две дневни приложения. Продължителността на лечението може да се адаптира в зависимост от клиничния отговор след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

| Заболяване                     | Схема на дозиране | Продължителност на лечението |
|--------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Инфекция на дихателните пътища | 10 mg/kg на ден   | 5-10 дни                     |
| Ерлихиоза при кучета           | 10 mg/kg на ден   | 28 дни                       |

## **9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

За осигуряване на правилно дозиране телесната маса на животните трябва да се определи колкото е възможно по-точно, за да се избегне прилагане на по-висока или по-ниска от необходимата доза. За да се регулира дозата, таблетките могат да се разделят на две равни части. Таблетките трябва да се приемат с храна, за да се избегне повръщане.

## **10. КАРЕНТЕН СРОК**

Не е приложимо.

## 11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Съхранявайте блистера във външната картонена опаковка.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картонената кутия след „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

## 12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

За ветеринарния лекар

Инфекция с *Ehrlichia canis*: лечението трябва да започне при появата на клинични признаци. Не винаги се постига пълно елиминиране на патогена, но лечението в продължение на 28 дни обикновено води до отшумяване на клиничните признаци и намаляване на бактериалния товар. Може да се наложи по-голяма продължителност на лечението въз основа на преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар, особено при тежка или хронична ерлихиоза. Всички лекувани пациенти трябва да се наблюдават редовно, дори след клиничното излекуване.

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Таблетките трябва да се прилагат с храна, за да се избегне повръщане и да се намали вероятността от дразнене на хранопровода.

Продуктът трябва да се прилага внимателно при млади животни, тъй като тетрациклините като клас могат да причинят трайно обезцветяване на зъбите, когато се прилагат по време на развитието им. Въпреки това литературата за човешкото здраве сочи, че доксициклинът може да причини тези аномалии с по-малка степен на вероятност в сравнение с другите тетрациклини поради намалената му способност да хелатира калций.

За ветеринарния лекар

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да се основава на идентификация и тестване за чувствителност на целевите патогени. Ако това не е възможно, лечението трябва да се основава на епидемиологичната информация и информацията относно чувствителността на целевите патогени на местно/регионално ниво.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт, отклоняваща се от инструкциите, дадени в кратката характеристика на продукта (КХП), може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към доксициклин, и може да намали ефективността на лечението с други тетрациклини поради потенциала за кръстосана резистентност.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт трябва да бъде в съответствие с официалните, национални и регионални антимикробни политики.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с известна свръхчувствителност към доксициклин или други тетрациклини трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт и индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от ръкавици, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт.

В случай на кожно дразнене да се потърси незабавно медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Случайното поглъщане, особено от деца, може да причини неблагоприятни реакции като повръщане. За да се избегне случайно поглъщане, блистерите трябва да се поставят обратно във външната опаковка и да се съхраняват на безопасно място. При случайно поглъщане незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

#### Бременност и лактация:

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци не показват никакви доказателства за тератогенност или фетотоксичност (малформации или деформации на ембриона) на доксициклин. Тъй като обаче няма налична информация за видовете животни, за които е предназначен ВМП, употребата не се препоръчва по време на бременност.

Да се използва съобразно преценката полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

#### Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Доксициклинът не трябва да се използва едновременно с други антибиотици, особено бактерицидни субстанции като  $\beta$ -лактамите (например пеницилин, ампицилин). Може да възникне кръстосана резистентност към тетрациклини.

Полуживотът на доксициклин се намалява чрез едновременно приложение на барбитурати (някои видове седативи или транквиланти), фенитоин и карбамазепин (два вида антиепилептични субстанции).

Може да се наложи коригиране на дозата при наличие на антикоагулантна терапия (разредители на кръвта), тъй като тетрациклините потискат плазмената активност на протромбина.

Едновременното приложение на перорални абсорбенти, антиацитиди (протектори на стомаха) и продукти, включително многовалентни катиони, трябва да се избягва, тъй като те намаляват наличността на доксициклин.

#### Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Повръщане може да се настъпи при кучета при 5-кратно превишаване на препоръчителната доза. Повишени нива на ALT, GGT, ALP и общ билирубин се съобщават при кучета при 5-кратно предозиране.

### **13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни чрез битови отпадъци или отпадни води.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар или фармацевт какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

### **14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни съгласно националните изисквания.*

### **15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

#### Размер на опаковката:

1 x 10 таблетки, 2 x 10 таблетки, 10 x 10 таблетки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

За всяка информация относно този ветеринарномедицински продукт, моля, свържете се с териториалния представител на притежателя на лиценза за употреба.