

Bilag I

Liste over særnavne, lægemiddelform, styrker for det veterinære lægemiddel, dyrearter, administrationsvej og indehaver af markedsføringstilladelsen i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Indgivelsesvej
Belgien	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Belgien	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Kroatien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Kroatien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxycyclin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Tjekkiet	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Indgivelsesvej
Tjekkiet	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Danmark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Danmark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Frankrig	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Frankrig	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Indgivelsesvej
Frankrig	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxycyclin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Tyskland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Grækenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Grækenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Grækenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxycyclin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Indgivelsesvej
Irland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Irland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Italien	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Italien	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Italien	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doxycyclin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesvej
Litauen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Litauen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Luxembourg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Luxembourg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesvej
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Norge	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Norge	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Indgivelsesvej
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxycyclin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Rumænien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Rumænien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Rumænien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxycyclin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Slovakiet	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Indgivelsesvej
Slovakiet	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Spanien	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spain	Ronaxan 20 mg comprimidos	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Spanien	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spain	Ronaxan 100 mg comprimidos	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Sverige	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Sverige	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Indgivelsesvej
Holland	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Holland	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse
Storbritannien (Nordirland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyclin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral anvendelse
Storbritannien (Nordirland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyclin	20 mg	Tabletter	Kat og hund	Oral anvendelse

¹ For Storbritannien, fra 1. Januar 2021, gælder EU lovgivning kun for området ved Nordirland i det omfang det er fremlagt i aftalen for Irland/Nordirland.

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Ronaxan og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Ronaxan og relaterede navne er tabletter, der indeholder 20 mg, 100 mg eller 250 mg doxycyclinhyclat som aktivt stof. Doxycyclin er et bredspektret cyclin af anden generation, der tilhører gruppen af tetracycliner. Det er aktivt mod et stort antal grampositive og gramnegative patogener, herunder stammer, der er resistente over for første generation af tetracycliner.

Den 12. august 2019 fremsendte Tyskland en indbringelsesansøgning til Det Europæiske Lægemiddelagentur (agenturet) vedrørende Ronaxan og relaterede navne i henhold til artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF. Tyskland indbragte sagen, fordi der som følge af divergerende nationale afgørelser er uoverensstemmelse mellem produktinformationen for Ronaxan og relaterede navne i EU-medlemsstaterne.

De primære områder, der hersker uenighed om i den eksisterende produktinformation, vedrører måldyrearter, indikationer og dosering.

Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) blev anmodet om at udtale sig i sagen og harmonisere produktinformationen for Ronaxan og relaterede navne.

2. Vurdering af de foreliggende data

Denne indbringelse vedrører Ronaxan, 20 mg, 100 mg og 250 mg tabletter.

Produktresuméet, punkt 4.1, Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

For Ronaxan 20 mg tabletter, var alle berørte produkter godkendt til målarten "hunde og katte", men der var små forskelle i ordlyden for målarten "hunde". Harmoniseringen af målarten "hunde og katte" blev derfor anset for acceptabel.

For Ronaxan 100 mg tabletter, udgjorde harmoniseringen til "hunde og katte" en udvidelse til målarten kat i nogle medlemsstater. Da Ronaxan er blevet registreret til anvendelse hos katte i lang tid uden betænkeligheder med hensyn til manglende effektiv virkning eller sikkerhed baseret på lægemiddelovervågningsdata, blev denne harmonisering også anset for acceptabel.

Ronaxan 250 mg tabletter, blev godkendt til anvendelse hos hunde i alle lægemidler, der er omfattet af denne indbringelse, og indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog derfor ingen ændringer, da dette allerede var harmoniseret.

Produktresuméet, punkt 4.2, Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Indikation for luftvejsinfektioner

Den ansøgte indikation for hunde var: *"Til behandling af akutte og kroniske infektioner i de øvre luftveje og luftvejsinfektioner hos hunde, herunder rhinitis, tonsillitis og bronkitis, som er forbundet med Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp."*

Den ansøgte indikation for katte var: *"Til behandling af akutte og kroniske infektioner i de øvre luftveje, herunder rhinitis, tonsillitis og bronkitis, som er forbundet med Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp."*

Til støtte for den foreslåede indikation for luftvejsinfektioner henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til data om mindste inhiberende koncentration (MIC) for doxycyclin for målpatogenerne, farmakokinetiske/farmakodynamiske data (PK/PD), herunder en ny analyse, der indgår i ekspertudtalelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, og kliniske data, der fremgår af de oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse og i den offentliggjorte faglitteratur.

Følsomhedsdata var udtrukket fra overvågningsprogrammer i Frankrig (Resapath-rapporter)², Tyskland (BVL-rapporter)³ og Compath-studie II (Morrissey, *et al* 2016⁴) og III, der var gennemført af gruppen Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), herunder data fra op til 12 europæiske lande. Sidstnævnte blev anset for at være de mest relevante data, da de omfattede MIC-fordelinger fra flere lande.

Der er ingen fastlagte kliniske brydepunkter for *Pasteurella* spp. og *Bordetella bronchiseptica* hos katte og hunde, men sammenholdt med de tentative epidemiologiske grænseværdier på 1 mikrog/ml for doxycyclin for *Pasteurella multocida* og epidemiologiske grænseværdier på 1 mikrog/ml for tetracyclin for *Bordetella bronchiseptica*, der blev tilgængelige fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, var de fremlagte MIC-værdier for isolater fra hunde og katte med luftvejssygdom indsamlet inden for de sidste 5 år repræsentative for vildtypepopulationen (MIC₉₀ generelt ≤ 0,25 mikrog/ml for *Pasteurella* spp. og *P. multocida* og 1 mikrog/ml for *Bordetella bronchiseptica*). Der var heller ingen væsentlige tendenser til nedsat følsomhed over tid baseret på sammenligninger af MIC-data fra Compath II (data fra 2013-2014) og Compath III (data fra 2017-2018), årlige Resapath-rapporter fra 2013 til 2018² og BVL-rapporter fra 2006/2007 til 2018.

Ifølge den nye PK/PD-analyse, som indehaveren af markedsføringstilladelse har fremlagt, vil den anbefalede dosis gøre det muligt at behandle målbakterier med en MIC på < 0,03 mikrog/ml hos katte og < 0,125 mikrog/ml hos hunde. Ved brug af disse grænseværdier vil den effektive behandlingsvirkning kun være delvis over for målpatogenerne hos hunde (68 % af *B. bronchiseptica* og 82 % af *Pasteurella* spp. fra hunde med luftvejsinfektioner havde en MIC på < 0,125 mikrog/ml i Compath III-dataene) og ikke være understøttet hos katte (intet isolat af *Pasteurella* spp. fra katte med luftvejsinfektioner havde en MIC på < 0,03 mikrog/ml i Compath III-dataene). Dette gav anledning til visse betænkeligheder, men det blev også anerkendt, at der kan være visse særlige træk ved luftvejene, som ikke tages i betragtning i PK/PD-analysen, såsom potentielt højere lægemiddelkoncentrationer i bronkievæske, da det er blevet angivet for den tetracyclinklasse, der er repræsentativ for tigecyclin hos mennesker (Rodvold, *et al* 2017)⁵.

De kliniske studier, der blev udført med Ronaxan som led i de oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse, og som er relevante for den respiratoriske indikation, omfattede 14

² 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

³ 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).

⁴ 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.

⁵ 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.

ukontrollerede forsøg udført i 1984 og 1985, herunder 31 hunde og 101 katte, der blev betragtet som ambulante patienter, hos forskellige klinikere eller på National Veterinary Schools i Nantes og Toulouse, samt et sammenligningsforsøg, hvor katte og hunde blev behandlet med enten Ronaxan eller amoxicillin. Dyrene blev behandlet med en daglig dosis på 10 mg pr. kg legemsvægt i 3-30 dage. Der blev rapporteret en samlet helbredelsesrate på 85 %, hvilket er en markant forbedring i 13 % og 2 % af tilfældene af behandlingssvigt. Understøttelsen af effektiv virkning, der blev opnået i disse forsøg, blev imidlertid anset for begrænset på grund af mangler i studiedesignet (manglende kontrolgruppe, utilstrækkeligt beskrevet inklusion/eksklusion af forsøgsdyr og mål for effektiv virkning, manglende bakteriologisk diagnose og uensartet behandlingsvarighed).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen henviste også til offentliggjort faglitteratur^{6,7,8,9,10,11}. Ingen af de seks nævnte referencer indeholdt data vedrørende klinisk effektiv virkning, der blev anset for relevante for den ansøgte indikation. Det blev dog anerkendt, at den fremlagte faglitteratur støttede anvendelsen af tetracycliner til behandling af luftvejssygdomme hos hunde og katte. Sidstnævnte blev også bekræftet af den internationale forening vedrørende infektioner hos selskabsdyr (ISCAID), som anbefaler anvendelse af doxycyclin (med den foreslåede dosis på 10 mg pr. kg legemsvægt) som førstevalgsbehandling ved akut og kronisk bakteriel infektion i de øvre luftveje hos katte og hunde (Lappin *et al.* 2017)¹².

Skønt de forelagte data vedrørende effektiv virkning blev anset for at være begrænsede, var CVMP af den opfattelse, at det i forbindelse med en artikel 34-procedure er muligt at fastholde en indikation på grundlag af velkendt anvendelse og manglende evidens for en risiko, f.eks. nye lægemiddelovervågningsdata vedrørende formodet manglende forventet effektiv virkning. Ronaxan er godkendt til behandling af luftvejsinfektioner hos katte og hunde i alle medlemsstater, hvor Ronaxan er godkendt, med en indberettet global hyppighed af formodet manglende forventet effektiv virkning på 0,02 berørte dyr pr. 10 000 behandlede dyr baseret på lægemiddelovervågningsdata mellem den 1. januar 1999 og den 31. oktober 2020. Det blev desuden anerkendt, at doxycyclin i den foreslåede dosering anbefales som førstevalgsbehandling ved luftvejsinfektioner hos hunde og katte i de internationale retningslinjer for anvendelse af antimikrobielle stoffer (Lappin *et al.* 2017)¹². Det blev på dette grundlag konkluderet, at indikationen behandling af luftvejsinfektioner hos begge måldyrearter kunne godtages.

Den harmoniserede indikation, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev imidlertid ikke anset for fuldt ud hensigtsmæssig af følgende årsager:

Hverken indikationen infektiøs luftvejssygdom (CIRDC) eller bronkitis var inkluderet i et nationalt godkendt produktresumé. Disse tilføjelser kunne ikke accepteres, da formålet med en artikel 34-indbringelse er at harmonisere forskellene mellem produktinformationerne i de forskellige medlemsstater. Det er altså ikke muligt at tilføje nye indikationer, som ikke tidligere har været godkendt i en medlemsstat.

Den foreslåede harmoniserede indikation omfattede akutte og kroniske luftvejsinfektioner. Da der i størstedelen af de nationalt godkendte produktresuméer ikke skelnes mellem akutte og kroniske

⁶ Barragry TB (1994). Veterinary drug therapy, Lea & Febiger.

⁷ 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.

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

⁹ Merton (2001). Small animal clinical pharmacology and therapeutics (Book), W.B. Saunders Company.

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

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

¹² 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.

infektioner, blev forslaget om at udvide indikationen til specifikt at identificere akutte og kroniske luftvejsinfektioner ikke anset for hensigtsmæssigt.

Da der blev foreslået en indikation mod *Pasteurella* spp., blev en separat indikation mod *P. multocida* ikke anset for nødvendig.

Den foreslåede sletning af infektioner i de nedre luftveje blev anset for tvivlsom, da antimikrobiel behandling af luftvejsinfektioner ofte kun er indiceret, når infektionen påvirker de nedre luftveje.

På grundlag af ovenstående vedtog CVMP følgende indikation for begge måldyrearter i det harmoniserede produktresumé: "*Til behandling af luftvejsinfektioner, herunder rhinitis, tonsillitis og bronkopneumoni forårsaget af Bordetella bronchiseptica og Pasteurella spp., der er følsomme over for doxycyclin.*"

Indikation for hudinfektioner

Den ansøgte indikation for hunde var: "*Til behandling af akutte og subakutte overfladiske hudinfektioner, herunder purulent dermatitis, forbundet med Staphylococcus spp.*"

Den ansøgte indikation for katte var: "*Til behandling af akutte og subakutte overfladiske hudinfektioner, herunder purulent dermatitis forbundet med Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp.*"

Til støtte for de foreslåede indikationer for hudinfektioner henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til MIC-data om doxycyclin for målpatogenerne, PK/PD-data og kliniske data, der var angivet i de oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse og i den offentliggjorte faglitteratur.

Følsomhedsdata blev primært fremlagt fra Compath III-studiet foretaget af CEESA-gruppen, herunder data fra op til 12 europæiske lande, men også fra franske overvågningsprogrammer (Resapath-rapporter 2013-2018)².

For stafylokokker hos hunde oprettede Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kliniske brydepunkter for doxycyclin for hud- og bløddelsinfektioner forårsaget af *Staphylococcus pseudintermedius* som følger: $\leq 0,125$ mikrog/ml for følsomme, 0,25 for intermediære, og $\geq 0,5$ for resistente. På grundlag af disse brydepunkter blev 40,5 % af isolaterne af *S. intermedius*-gruppen, der blev angivet i Compath III-studiet (n=440), anset for resistente. Det høje resistensniveau blev også bekræftet af offentliggjorte data fra Frankrig (Ganiere *et al.* 2005)¹³ og Danmark (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴, der angiver en andel af resistens hos *S. pseudintermedius* fra hunde på henholdsvis 46 % (i alt n=50) og ca. 40 % (i alt n=93) (data baseret på isolater indsamlet mellem 2002 og 2012). Ifølge data fra Resapath for *S. pseudintermedius* fra infektioner i hud og blødt væv fra hunde faldt andelen af stammer, der er klassificeret som følsomme, fra 90 % (n=58) i 2017 til 60 % (n=62) i 2018.

Hos katte var MIC-værdierne for *P. multocida* og *Pasteurella* spp. fra hudinfektioner de samme som for luftvejsinfektioner (MIC₅₀=0,12 mikrog/ml og MIC₉₀=0,25 mikrog/ml). Den rapporterede MIC₅₀ og MIC₉₀ for stafylokokker var 0,06 mikrog/ml og 0,5 mikrog/ml for *S. aureus* (n=48), 0,06 mikrog/ml og 0,25 mikrog/ml for *S. felis* (n=33) og for koagulase-negative stafylokokker (n=44), og 0,06 mikrog/ml og 4 mikrog/ml for *S. intermedius*-gruppen (n=24). Der er ingen tilgængelige brydepunkter for katte, men baseret på den fremlagte PK/PD-analyse ville den anbefalede dosis gøre det muligt at behandle

¹³ 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.

¹⁴ 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.

målbakterier med en MIC < 0,03 mikrog/ml hos katte. Ved hjælp af denne grænseværdi blev den effektive behandlingsvirkning ikke understøttet hos katte.

De kliniske studier, der blev udført for Ronaxan som led i de oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse, omfattede 43 hunde, der blev behandlet for pyoderma eller pseudopyoderma, og 22 hunde og 10 katte, der blev behandlet for bylder, fistler eller inficerede sår. Behandlingsvarigheden varierede mellem 5 og 20 dage. Responsraten var 56 % for pyoderma og 69 % for bylder, fistler eller inficerede sår. Som følge af mangler i studiedesignet blev den effektive virkning i de ansøgte indikationer vurderet til at være meget begrænset (manglende kontrolgruppe, utilstrækkeligt beskrevet inklusion/eksklusion af forsøgsdyrene og effektparametre for virkning, manglende bakteriologisk diagnose og uensartet behandlingsvarighed). Desuden indgik der ingen katte med pyoderma, og responsraten for pyoderma hos hunde blev anset for lav.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen henviste også til offentliggjort faglitteratur, men ingen af de fire nævnte referencer fremlagde data vedrørende klinisk effektiv virkning af relevans for den ansøgte indikation. Det blev også bemærket, at ISCAID-retningslinjerne for overfladisk bakteriel folliculitis hos hunde (Hillier *et al* 2014)¹⁵ ikke anbefaler doxycyclin som førstevalgsbehandling, men som andetvalgsbehandling. Desuden er den anbefalede behandlingsvarighed i ovennævnte retningslinjer for overfladisk pyoderma hos hunde væsentligt længere end den, der er godkendt for Ronaxan til hudinfektioner (dvs. 21 dage sammenlignet med 5-10 dage).

Ronaxan var ikke godkendt til behandling af hudinfektioner i de fleste af de medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt. Følsomhedsdata fra hunde viste, at doxycyclin-resistens i det primære målpato-gen er almindelig (40,5 % for *S. pseudintermedius*-gruppen) og udbredt i Europa. Der var mangel på kliniske data til støtte for effektiv virkning ved den ansøgte indikation og desuden usikkerhed om, hvorvidt den godkendte behandlingsvarighed ville være tilstrækkelig. For katte blev den foreslåede hudindikation ikke understøttet af de fremlagte PK/PD-data, og der manglede kliniske data af relevans for den ansøgte indikation. Den effektive virkning af Ronaxan i det ansøgte doseringsregime til den ansøgte indikation hos hunde og katte blev anset for utilstrækkeligt dokumenteret, hvilket blev anset for særligt problematisk i forhold til risikoen for udvikling af resistens. På dette grundlag vurderer CVMP, at benefit/risk-forholdet for de ansøgte hudindikationer hos hunde og katte er negativt, og at disse indikationer bør udelades.

Indikation for ehrlichiose

Behandling af vektorbåren sygdom forbundet med *Ehrlichia canis* blev godkendt i en række medlemsstater og var baseret på data fra faglitteraturen.

Til støtte for indikationen behandling af vektorbåren sygdom forbundet med *E. canis* hos hunde henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til data vedrørende effektiv virkning fra offentliggjort faglitteratur, herunder både eksperimentelle og naturlige infektioner. Der forelå otte indberetninger med hunde, der var eksperimentelt inficeret med *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Gruppestørrelserne var

¹⁵ 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.

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

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

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

²⁰ 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.

generelt små, og behandlingsplanen varierede mellem studierne. Kun i to af rapporterne blev den foreslåede dosering til behandling med doxycyclin anvendt. I disse to studier blev henholdsvis 8 ud af 10 hunde og 4 ud af 5 hunde helbredt (bekræftet ved negativ polymerasekædereaktionsanalyse (PCR-analyse)). I de øvrige studier blev doxycyclin administreret i lavere doser eller opdelt i to daglige doser eller med kortere behandlingsvarighed. Der indgik ingen kontrolgrupper i disse eksperimentelle studier.

På grund af manglerne i studiedesignet og -rapporteringen blev disse eksperimentelle studier kun anset for at understøtte den foreslåede indikation til behandling af vektorbåren sygdom forbundet med *E. canis* hos hunde. Ikke desto mindre syntes hunde med kliniske tegn på monocytisk ehrlichiose (CME) i disse eksperimentelle studier at opnå en klinisk bedring inden for nogle få dage efter påbegyndelse af behandlingen med doxycyclin.

Der blev fremlagt fire rapporter om studier med naturligt inficerede hunde. I et af disse studier (Breitschwerdt *et al.* (1998b)²⁴) syntes behandlingen med doxycyclin at helbrede de fire hunde inficeret med *E. canis* (bekræftet ved negativ PCR). En hund var imidlertid igen PCR-positiv ved 6 måneders opfølgning, og reinfektion kunne ikke udelukkes. Hunde i dette studie syntes at reagere klinisk på behandlingen.

I et andet studie (Sainz *et al.* (2000)²⁵) blev der stillet en diagnose på grundlag af serologi, hvilket blev betragtet som en mangel ved dette studie, da diagnosen ikke blev bekræftet ved PCR, og *Ehrlichia* spp. er kendt for at udvise krydsreaktivitet på serologi, og infektion med andre arter end *E. canis* kunne derfor ikke udelukkes. 32 ud af de 93 inkluderede hunde blev behandlet med doxycyclin ved den foreslåede dosering. Hunde med uspecifikke symptomer bedredes sædvanligvis inden for kort tid (dvs. 1-2 dage), og blodpladetallet vendte tilbage til det normale. Der blev ikke fremlagt data om clearance af *E. canis*.

Det tredje studie (Van der Krogt (2010)²⁶) omfattede 50 hunde med formodet *E. canis*-infektion fra øen Curaçao. Diagnosen blev stillet på grundlag af kliniske tegn, hæmatologi og/eller en hurtig test for immunglobulin G-antistoffer. Det blev således fastslået, at ikke alle de inkluderede tilfælde reelt havde en infektion med *E. canis*. Hundene blev behandlet med doxycyclin (5-10 mg pr. kg legemsvægt dagligt) i en periode på en til tre uger. Der kunne ikke drages nogen endelige konklusioner i dette studie på grund af uafklarede oplysninger om diagnose og behandlingsvarighed i forhold til resultatet (der var meget få hunde til rådighed til opfølgende analyser).

Den fjerde rapport (Villaescusa *et al.* (2015)²⁷) omfattede 20 hunde med CME, som var naturligt inficeret med *E. canis*. Diagnosen var baseret på kliniske tegn og serologi eller PCR. Hundene blev behandlet i overensstemmelse med den foreslåede dosering, og størstedelen af de behandlede hunde kom sig klinisk.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ 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.

²⁷ 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.

Samlet set gav de data fra faglitteraturen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen henviste til, begrænset støtte til den ansøgte indikation for *E. canis* hos hunde. Der manglede relevante følsomhedsdata, og der forelå ingen kontrollerede kliniske studier til støtte for indikationen. Der forelå nogle få sygdomsforløb, som syntes at pege på klinisk bedring hos hunde med akut eller subklinisk CME behandlet med doxycyclin ved den foreslåede dosis. CVMP anerkender dog, at Ronaxan er indiceret til behandling af infektioner med *E. canis* i flere medlemsstater uden betænkeligheder i forhold til den rapporterede manglende effektive virkning. CVMP konkluderede derfor, at indikationen for behandling af ehrlichiose hos hunde forårsaget af *Ehrlichia canis* var acceptabel for det harmoniserede produktresumé.

Til støtte for indikationen behandling af vektorbåren sygdom forbundet med *E. canis* hos katte henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til data vedrørende effektiv virkning fra offentliggjort faglitteratur, der bestod af syv rapporter^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tre af rapporterne var casestudier eller små sygdomsforløb, der omfattede katte med granulocytisk ehrlichiose forårsaget af *Anaplasma fagocytophilum*, og de blev derfor ikke anset for at være relevante. To af rapporterne var anmeldelser og indeholdt ingen fortrolige oplysninger. Der forelå to rapporter til støtte for den foreslåede indikation.

I publikationen fra Beaufile (1999)²⁸ beskrives et studie, der omfattede 11 katte med kliniske tegn og positiv serologi for *E. canis*. Syv katte blev behandlet med doxycyclin. Katte blev klinisk helbredt efter et par dages behandling. Det er kendt, at antistoffer mod rickettsia kan påvises ved immunfluorescens og enzymimmunoassay (ELISA), men at *E. canis* kan kryds reagere med andre *Ehrlichia*-arter. PCR blev ikke anvendt til at bekræfte tilfælde i dette studie, hvilket betragtes som en mangel.

I publikationen fra Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ blev der inkluderet 3 katte, der var naturligt inficeret med *E. canis* (stammer fra USA) og behandlet med doxycyclin. Alle katte var negative for specifikke antistoffer mod *E. canis*, men infektion med en *E. canis*-lignende organisme blev bekræftet ved PCR. Katte blev behandlet med doxycyclin i højere doser end dem, der nu er foreslået. Alle katte fik samtidig andre lægemidler, herunder prednisolon, som kan påvirke resultaterne. Kattene bedredes klinisk inden for få dage efter behandlingens start.

De data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde, støttede kun i meget begrænset omfang den foreslåede indikation til behandling af infektion med *E. canis* hos katte. Der forelå ingen farmakokinetiske eller relevante farmakodynamiske data til støtte for dosis og effektiv virkning, og der forelå ingen kontrollerede kliniske forsøg til støtte for den indikation, som var baseret på meget få forsøgsrapporter. Data i én rapport, der omfattede 11 katte, stammer fra Europa, og der blev kun stillet diagnose på grundlag af serologi, og derfor kunne krydsreaktion med anden *Ehrlichia* spp. ikke udelukkes. Bakteriologisk helbredelse efter behandling er usikker, men formodentlig ikke fuldstændig hos alle behandlede katte. På grund af disse mangler konkluderede CVMP, at indikationen felint ehrlichiose bør udelades.

Produktresuméet, punkt 4.3, Kontraindikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en liste over kontraindikationer (hypersensitivitet, nyre- eller leverinsufficiens, sygdomme forbundet med opkastning eller dysfagi, kendt lysfølsomhed,

²⁸ Beaufile 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).

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

³⁰ Björnsdörff *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.

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

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

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

anvendelse hos hvalpe og killinger inden færdigdannelse af tandemalje), som alle indgik i godkendte produktresuméer. CVMP konkluderede, at listen over kontraindikationer kunne godkendes med mindre justeringer i henhold til den seneste QRD-skabelon.

Produktresuméet, punkt 4.4, Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en særlig advarsel i det harmoniserede produktresumé om anbefalinger for behandling af *E. canis*, herunder en erklæring om nødvendigheden af at behandle svær eller kronisk ehrlichiose i mere end 28 dage. Teksten var hentet fra forskellige afsnit fra tidligere godkendte produktresuméer, og CVMP godkendte den med mindre ændringer.

Produktresuméet, punkt 4.5, Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anbefalingen om at indgive tabletter sammen med mad for at undgå opkastning som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anset for acceptabel og fremgik allerede af produktresuméerne i de fleste medlemsstater.

En erklæring om, at brugen af tetracycliner i tanddannelsesperioden kan forårsage misfarvning af tænderne, blev anset for acceptabel.

Advarsler vedrørende antimikrobiel resistens blev indført i overensstemmelse med anbefalingerne i CVMP's retningslinje om produktresuméer for veterinærlægemidler, der indeholder antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Den af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede tekst om "*Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr*" blev revideret i overensstemmelse med CVMP's retningslinjer for brugersikkerhed for veterinærlægemidler og den seneste QRD-skabelon og blev udvidet til også at omfatte information om risikoen for krydssensibilisering og information om potentielle bivirkninger i forbindelse med utilsigtet indtagelse.

Produktresuméet, punkt 4.6, Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Relevante bivirkninger, som er anført i nationalt godkendte produktresuméer, blev medtaget. På grundlag af lægemiddelovervågningsdata efter markedsføringen blev der accepteret en forekomst af "meget sjældent" for gastrointestinale bivirkninger. Da der ikke forelå data fra robuste kliniske studier, konkluderede CVMP, at der sandsynligvis forelå en mere repræsentativ forekomst fra lægemiddelovervågningsdata i betragtning af den udbredte anvendelse af lægemidlet efter dets godkendelse.

Produktresuméet, punkt 4.7, Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at anvendelsen af Ronaxan under drægtighed og i overensstemmelse med tidligere godkendte produktresuméer ikke anbefales, og CVMP støttede dette forslag.

Produktresuméet, punkt 4.8, Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Hvad angår interaktion med antiepileptika, blev det foreslået at medtage carbamazepin i tillæg til barbiturater og phenytoin. Desuden blev det bemærket, at der i nogle medlemsstater var en advarsel i produktresuméet om, at doxycyclin kan øge virkningen af antitrombotiske midler, da tetracycliner svækker protrombinaktiviteten. Desuden blev det foreslået at medtage en generel erklæring om, at

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

multivalente kationer (såsom calcium, magnesium, aluminium og jern) nedsætter optagelsen af doxycyclin som angivet i produktresuméerne i flere medlemsstater.

Der er ikke fremlagt videnskabelig litteratur til begrundelse af den foreslåede ordlyd, men de beskrevne interaktioner er velkendte i veterinær praksis. CVMP foreslog derfor at beholde denne information i det harmoniserede produktresumé.

Produktresuméet, punkt 4.9, Dosering og indgivelsesvej

Hvad angår doseringsregimet var forslaget for alle indikationer 10 mg pr. kg legemsvægt pr. dag for hunde og katte. De foreslåede behandlingsvarigheder var 7 dage for akutte luftvejsinfektioner, 10 dage for kroniske luftvejsinfektioner, 21 dage for hudinfektioner og 28 dage for ehrlichiose.

Til støtte for den ansøgte dosering henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til doxycyclins PK/PD-egenskaber som fremlagt i de oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse, en ny PK/PD-analyse samt offentliggjort faglitteratur.

Den nye PK/PD-analyse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen baseret på en dosis på 10 mg pr. kg legemsvægt pr. dag viste, at en MIC på 0,125 mikrog/ml for hunde og 0,03 mikrog/ml for katte gav en sandsynlighed for opnåelse af målet på mindst 90 %.

For hunde understøttede PK/PD-analysen i nogen grad den effektive virkning af dosen på 10 mg pr. kg legemsvægt, selv om der var tegn på, at en højere dosis kunne være at foretrække, da grænseværdien på 0,125 mikrog/ml ikke dækkede hele populationen med vildtypen for målpatogenerne. Det blev imidlertid bemærket, at dette også var tilfældet for den højere dosis på 20 mg pr. kg legemsvægt, der blev godkendt i to medlemsstater. For katte underbyggede PK/PD-analysen ikke dosen på 10 mg pr. kg legemsvægt på grund af højere proteinbinding hos katte sammenlignet med hunde. Desuden har størstedelen af målpatogenerne med den højere dosis på 20 mg pr. kg legemsvægt MIC-værdier over PK/PD-grænseværdien (0,06 mikrog/ml for 20 mg/kg-dosen).

Der forelå ingen studier til karakterisering af klinisk dosis fra de oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse. Den daglige dosis på 10 mg pr. kg legemsvægt blev anvendt i de oprindelige kliniske forsøg til behandling af luftvejs- og hudinfektioner, men på grund af mangler i studiedesignet kunne der ikke drages endelige konklusioner om den effektive virkning. Der kunne dog opnås nogen støtte til en dosis på 10 mg pr. kg legemsvægt pr. dag med den række tilfælde, der blev fremlagt til støtte for den effektive virkning mod ehrlichiose hos hunde. Det blev desuden bemærket, at en dosis på 10 mg pr. kg legemsvægt pr. dag anbefales i internationale retningslinjer for konsensus vedrørende behandling af luftvejsinfektioner (Lappin *et al*, 2017)¹².

Konklusionen er, at PK/PD-analysen i nogen grad understøttede en dosis på 10 mg pr. kg legemsvægt dagligt hos hunde, men ikke hos katte. En øgning af dosen til 20 mg pr. kg legemsvægt ville ikke øge andelen af bakterieisolater, der anses for at være "følsomme" over for doxycyclin for hunde og katte, og der ville være en risiko for, at en øget dosis kan føre til reduceret gastrointestinal tolerance over for produktet (Savadelis *et al*, 2018)³⁵. På dette grundlag, og da dosen på 10 mg pr. kg legemsvægt dagligt var godkendt i de fleste medlemsstater, hvor det i en årrække har været anvendt hos hunde og katte, uden at der var betænkeligheder med hensyn til indberetningerne om manglende effektiv virkning, konkluderede CVMP, at dosen på 10 mg pr. kg legemsvægt til behandling af luftvejsinfektioner hos hunde og katte og ehrlichiose hos hunde kunne accepteres.

³⁵ 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.

Med hensyn til behandlingsvarighed blev det ikke anset for hensigtsmæssigt at udvide indikationen for luftvejene til specifikt at identificere akutte og kroniske luftvejsinfektioner, og CVMP konkluderede derfor, at separate dosisanbefalinger for akutte og kroniske infektioner ikke blev accepteret. Baseret på de aktuelt godkendte behandlingsvarigheder konkluderede CVMP, at behandlingsvarigheden for luftvejsinfektioner hos hunde og katte bør angives til 5-10 dage. Denne behandlingsvarighed ville også gøre det muligt for dyrlægen at foretage en klinisk vurdering uden at fastsætte en længere behandlingsvarighed, som der ikke nødvendigvis er behov for.

For hudinfektionerne foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en behandlingsvarighed på 21 dage under henvisning til anbefalingerne fra ISCAID (Hillier *et al.* 2014)¹⁵. Dette var en ny behandlingsvarighed, som ikke indgik i nogen af de aktuelt godkendte produktresuméer, og som derfor ikke kunne accepteres inden for rammerne af denne procedure. CVMP konkluderede imidlertid, at benefit/risk-forholdet for indikationen hudinfektioner hos katte og hunde er negativt, og at enhver henvisning til denne indikation i produktinformationen bør udelades.

CVMP kunne godtage den foreslåede behandlingsvarighed på 28 dage som tidligere godkendt i flere medlemsstater til behandling af *E. canis* hos hunde. Selvom der kunne konstateres mangler i de forelagte kliniske data, konkluderede CVMP, at der kunne opnås rimelig støtte til behandlingsvarigheden med de forelagte studier.

Produktresuméet, punkt 4.10, Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Den foreslåede tekst fra indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende produktresuméets punkt 4.10 i det harmoniserede produktresumé for Ronaxan-tabletter blev sammensat ud fra produktresuméerne i alle de medlemsstater, hvor Ronaxan er godkendt. Dataene hidrørte fra de sikkerhedsstudier hos målarten, som indgik i de oprindelige ansøgninger om markedsføringstilladelse. CVMP kunne godtage ordlyden med mindre ændringer.

Produktresuméet, punkt 5.1, Farmakodynamiske egenskaber

Den foreslåede tekst til dette afsnit blev opdateret i overensstemmelse med CVMP-retningslinjerne for produktresuméer for veterinærlægemidler, der indeholder antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Der blev tilføjet relevant information om data vedrørende molekylær genetik af erhvervet resistens og følsomhed for målbakterierne. CVMP konkluderede, at den foreslåede tekst var acceptabel med ændringer (dvs. tilføjelse af information om, hvornår følsomhedsdataene er indsamlet, sletning af følsomhedsdata for målpatogener, der ikke længere er omfattet af indikationerne, sletning af erklæringen om, at samtidig resistens ikke er påvist, og sletning af henvisningen til PK/PD-afgrænsning, da denne information blev anset for vanskelig at fortolke for den ordinerende læge).

Produktresuméet, punkt 5.2, Farmakokinetiske oplysninger

CVMP konkluderede, at den af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede tekst til dette punkt med hensyn til absorption, distribution og elimination kunne godtages med ændringer.

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

Denne benefit/risk-vurdering er gennemført i henhold til artikel 34 i direktiv 2001/82/EF og har til formål at harmonisere markedsføringsbetingelserne i EU for veterinærlægemidlet Ronaxan og relaterede navne. Indbringelsesproceduren fører til fuldstændig harmonisering af produktinformationen. Vurderingen fokuserer på de punkter vedrørende harmoniseringen, som kan ændre benefit/risk-forholdet.

Ronaxan er tabletter, der indeholder 20 mg, 100 mg eller 250 mg doxycyclinhyclat som aktivt stof. Doxycyclin tilhører gruppen af tetracycliner og er aktivt mod et stort antal grampositive og gramnegative patogener.

Vurdering af fordele

Følgende indikationer for Ronaxan kan understøttes på baggrund af de fremlagte data:

Hunde:

Til behandling af luftvejsinfektioner, herunder rhinitis, tonsillitis og bronkopneumoni forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp., der er følsomme over for doxycyclin.

Til behandling af ehrlichiose hos hunde forårsaget af *Ehrlichia canis*.

Katte:

Til behandling af luftvejsinfektioner, herunder rhinitis, tonsillitis og bronkopneumoni forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp., der er følsomme over for doxycyclin.

Til støtte for indikationen behandling af luftvejsinfektioner fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse en kombination af *in vitro* følsomhedsdata, farmakokinetiske data, en PK/PD-model, data vedrørende klinisk effektiv virkning fra den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse for Ronaxan og begrundelser fra faglitteraturen.

Indikationen for behandling af ehrlichiose hos hunde blev understøttet af offentliggjorte data vedrørende effektiv virkning.

Doseringsregimet blev understøttet af en PK/PD-tilgang med opdaterede følsomhedsdata for målbakterierne og/eller begrundelser fra litteraturen.

Vurdering af risici

De anbefalede doseringsregimer er ikke blevet øget ud over det allerede godkendte, og indikationerne er ikke blevet udvidet i forhold til de allerede godkendte indikationer. Derfor gav vurderingen af sikkerheden for mållarten, risikoen for miljøet og brugersikkerheden ikke anledning til nye spørgsmål.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Den harmoniserede produktinformation for Ronaxan indeholder den nødvendige information til at sikre risikofri og effektiv anvendelse af lægemidlet hos måldyrearterne.

De advarsler og forsigtighedsregler, der foreslås i produktinformationen, anses som tilstrækkelige til at garantere sikkerheden ved lægemidlet for måldyrearterne og brugerne.

Forsigtighedsreglerne i forbindelse med brug hos dyr er blevet suppleret for at tage hensyn til de nuværende anbefalinger om forholdsregler vedrørende risici ved antimikrobiel resistens. Desuden er information om resistens- og følsomhedsdata for målbakterier blevet opdateret i overensstemmelse

med CVMP's retningslinje om produktresuméer for veterinærlægemidler, der indeholder antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

En erklæring om, at brugen af tetracycliner i tanddannelsesperioden kan føre til misfarvning af tænderne, blev medtaget i produktresuméets punkt 4.6, og en kontraindikation i produktresuméets punkt 4.3 om, at produktet ikke må anvendes hos hvalpe og killinger før færdigdannelse af tandemalje.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Der er fremlagt data til støtte for, at Ronaxan er effektivt til behandling af luftvejsinfektioner hos hunde og katte og ehrlichiose hos hunde. Resistensforholdene for de målpatogener, der er anført for den respiratoriske indikation, blev anset for at være gunstige.

Der er ikke forelagt data, der kan rejse tvivl om, hvorvidt Ronaxan tåles godt af måldyrene og udgør en risiko for brugerne og miljøet ved anvendelse som anbefalet. Der er indført passende forholdsregler i produktinformationen.

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsen og de data, som indehaveren af markedsføringstilladelse har fremlagt, vurderer CVMP, at benefit/risk-forholdet stadig er positivt, under forudsætning af at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen.

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CVMP henviser til, at formålet med indbringelse af sagen var at opnå harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
- CVMP har gennemgået produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen som forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelse under hensyn til alle de indsendte data.

CVMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelse for Ronaxan og relaterede navne, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

Bilag III

Produktinformation, etikettering og indlægsseddel

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Særnavn> 20 mg tabletter til hund og kat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder:

Aktivt stof:

Doxycyclin (som doxycyclinhyclat)..... 20 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Lys gul til gul, bikonveks, rund, med delekærv.

Tabletterne kan deles i to lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund og kat

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder rhinitis, tonsillitis og bronkopneumoni forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

Til behandling af ehrlichiosis forårsaget af *Ehrlichia canis*.

Kat

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder rhinitis, tonsillitis og bronkopneumoni forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Må ikke anvendes til dyr med dysfagi eller lidelser ledsaget af opkastning (se endvidere pkt. 4.6 Bivirkninger).

Må ikke anvendes til dyr med kendt fotosensitivitet.

Må ikke anvendes til hvalpe og killinger før tandemaljen er færdigdannet.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ehrlichia canis infektion: Behandling bør påbegyndes ved begyndelsen af kliniske tegn. Komplet udryddelse af patogenet opnås ikke altid, men behandling i 28 dage fører generelt til en løsning af kliniske

tegn og en reducere af bakteriebyrden. Behandling gennem en længere periode, baseret på en benefit/risk vurdering af den ansvarlige dyrlæge, kan være nødvendig, særligt i tilfælde af svær eller kronisk ehrlichiosis. Alle behandlede patienter bør monitoreres jævnlige, selv efter kliniske symptomer er forsvundet.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Tabletter bør administreres samtidig med foder for at undgå opkastning og for at reducere sandsynligheden for irritationer i spiserøret.

Produktet bør administreres med varsomhed til unge dyr, da tetracycliner som gruppe kan forårsage permanent misfarvning af tænderne ved administrering under tandudviklingen. Dog indikerer human litteratur at abnormaliteter er mindre sandsynlige ved brug af doxycyclin i forhold til andre tetracycliner, grundet dets reducerede evne til at danne forbindelse med calcium.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør baseres på identifikation af, og test af modtagelighed for, de relevante patogener. Hvis dette ikke er muligt bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden omkring modtageligheden for de relevante patogener på et lokalt/regionalt niveau.

Anvendelsen af det veterinære lægemiddel, som afviger fra instruktionerne givet i produktresuméet, kan forårsage en øgning af resistensudviklingen mod doxycyclin, og kan nedsætte effektiviteten af behandlinger med andre tetracycliner, grundet potentiel krydsresistens.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør ske i overensstemmelse med den officielle, nationale og regionale antibiotika politik.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Personer, der er overfølsomme over for doxycyclin eller andre tetracycliner, bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel og personlige værnemidler som handsker bør anvendes ved håndtering af produktet.

I tilfælde af hudirritation skal der straks søges lægehjælp og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Indtagelse ved hændeligt uheld, særligt hos børn, kan forårsage bivirkninger såsom opkastning. For at undgå indtagelse ved hændeligt uheld bør blisterpakningen lægges tilbage i den ydre pakning og opbevares på et sikkert sted.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Gastrointestinale bivirkninger såsom opkastning, kvalme, savlen, oesophagitis og diarré er rapporteret i meget sjældne tilfælde i spontane rapporter.

Fotosensitivitet og fotodermatitis kan forekomme ved tetracyclinbehandling, efter eksponering for intens sollys eller ultraviolet lys (se også afsnit 4.3).

Anvendelse af tetracyclin i perioden for tandudvikling kan forårsage misfarvning af tænderne.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratorieundersøgelser på rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger eller føtal toksicitet af doxycyclin. Da der ikke findes data vedrørende dette hos hund og kat anbefales brugen ikke under drægtighed.

Bør kun bruges i henhold til benefit/risk vurderingen fra den ansvarlige dyrlæge.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxycyclin må ikke anvendes samtidig med andre antibiotika, især baktericide substanser såsom β -laktamer. Krydsresistens over for tetracycliner kan forekomme.

Doxycyclins halveringstid nedsættes ved samtidig anvendelse af barbiturater, phenytoin og carbamazepin.

Dosisjustering kan blive nødvendig hos individer i antikoagulant behandling, da tetracycliner nedsætter plasmaaktiviteten af prothrombin.

Samtidig anvendelse af orale absorberende eller syrehæmmende stoffer samt andre substanser med multivalente kationer bør undgås, da de nedsætter doxycyclins tilgængelighed.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til oral anvendelse.

Dosis er 10 mg doxycyclin pr. kg legemsvægt pr. dag svarende til en tablet pr. 2 kg legemsvægt. For at sikre korrekt dosering bør dyrets vægt bestemmes så præcist som muligt for at undgå over- eller underdosering. For at kunne justere dosis kan tabletten deles i to lige store dele. Dosis kan fordeles på to daglige doseringer. Behandlingslængden kan tilpasses afhængig af det kliniske respons, efter benefit/risk vurdering af dyrlægen.

Sygdom	Dosering	Behandlingslængde
Luftvejsinfektion	10 mg/kg per dag	5-10 dage
Ehrlichiosis hos hund	10 mg/kg per dag	28 dage

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Opkastning kan forekomme hos hunde ved 5 gange den anbefalede dosis. Forhøjede niveauer af ALT, GGT, ALP og total bilirubin er rapporteret hos hunde ved 5 gange overdosis.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk brug, Tetracycliner.

ATCvet-kode: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Doxycyclin er et bredspektret antibiotikum i tetracyclingruppen, som er aktivt overfor en lang række grampositive og gramnegative bakterier, inklusiv både aerobe og anaerobe arter.

Doxycyclin inhiberer bakteriel protein syntese gennem binding til 30-S ribosomale subunits. Dette interferer med bindingen af aminoacetyl-tRNA til acceptor site på mRNA ribosom komplekset og

forhindrer kobling af aminosyre til den voksende peptidkæde; doxycyclin har hovedsageligt bakteriostatisk aktivitet.

Indtrængning af doxycyclin i den bakterielle celle sker ved både aktiv transport og passiv diffusion. Hovedmekanismer bag erhvervet resistens overfor tetracyclingruppen af antibiotika inkluderer aktiv effluks og ribosomal beskyttelse. En tredje mekanisme er enzymatisk nedbrydning. Generne der bærer resistens kan blive overført via plasmider eller transposoner, som eksempelvis *tet(M)*, *tet(O)* og *tet(B)* som findes både i grampositive og gramnegative organismer, inklusiv kliniske isolater.

Krydsresistens til andre tetracycliner er almindelig, men afhænger af den mekanisme, der overfører resistens. Grundet den højere fedtopløselighed og bedre evne til at passere gennem cellemembraner (sammenlignet med tetracyclin), opretholder doxycyclin en højere grad af effektivitet mod mikroorganismer med erhvervet resistens overfor tetracycliner via efflukspumper. Resistens medieret gennem ribosomale beskyttelsesproteiner giver dog også krydsresistens til doxycyclin.

De følgende MIC værdier for målbakterierne er indsamlet mellem 2017 og 2018 som en del af løbende europæiske overvågningsstudier:

Bakterielt patogen	Oprindelse (antallet af testede bakteriestreng)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – lufrør (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kat – lufrør (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – lufrør (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kat – lufrør (77)	0,12	0,25

Data for antibiotikafølsomheden for *Ehrlichia canis* er begrænset.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Absorption

Efter oral administration er biotilgængeligheden af doxycyclin 45% hos hunde og 48% hos katte. Maksimale koncentrationer på 4,5 µg/ml (hunde) og 3,8 µg/ml (katte) opnås indenfor 3 timer efter oral administration, hvilket understøtter at doxycyclin absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen.

Fordeling

Doxycyclin har en omfattende vævsfordeling pga. dets fysiske-kemiske egenskaber og en høj fedtopløselighed. Distributionsvolumet er 1,72 l/kg hos hunde og 0,9 l/kg hos katte, hvilket understøtter at doxycyclin diffunderer fra blod til væv. Proteinbindingen hos hunde er rapporteret til 91,75 % ± 0,63 og 91,4% i litteraturen. I katte viser en publikation en proteinbinding 98,35% (+/-0.24).

Koncentrationen i væv, med undtagelse af huden, er generelt højere end plasmaniveauerne, inklusiv i lever, nyre, tarme og lunger.

Elimination

Efter en enkelt administration er halveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timer og 5,82 timer, hos henholdsvis hunde og katte. Udskillelse sker i en uforandret aktiv form (90%) via fæces (cirka 75%), via urinen (cirka 25%) og mindre end 5% via galdeangene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar blisteret i den ydre karton.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Blistre (polyvinylchlorid-acetylchlorid kompleks og aluminiumfolie) á 10 tabletter pakket i en æske.

Æske indeholdende 2 blistre á 10 tabletter

Æske indeholdende 5 blistre á 10 tabletter

Æske indeholdende 10 blistre á 10 tabletter

Æske indeholdende 50 blistre á 10 tabletter

Æske indeholdende 100 blistre á 10 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Skal udfyldes nationalt

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Skal udfyldes nationalt

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske til 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter og 100 x 10 tabletter

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn>, 20 mg tabletter til hund og kat
doxycyclinhyclat

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder:
Doxycyclin (som doxycyclinhyclat).....20 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

2 x 10 tabletter
5 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter
50 x 10 tabletter
100 x 10 tabletter

5. DYREARTER

Hund og kat

6. INDIKATION(ER)

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(er)

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

10. UDLØBSDATO

EXP {måneder/år}

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Opbevar blisteret i den ydre karton.

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Affaldshåndtering: Læs indlægssedlen.

13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Skal udfyldes nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

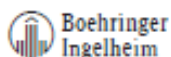
MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blister med 10 tabletter

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn>, 20 mg tabletter til hund og kat
doxycyclinhyclat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN



3. UDLØBSDATO

EXP {månedes/år}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL:
<(sær)navn> 20 mg tabletter til hund og kat

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Skal udfyldes nationalt

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn> 20 mg tabletter til hund og kat
doxycyclinhyclat

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver tablet indeholder:

Aktivt stof:

Doxycyclin (som doxycyclinhyclat)..... 20 mg

Lys gul til gul, bikonveks, rund, med delekærv.
Tabletterne kan deles i to lige store dele.

4. INDIKATIONER

Hund

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder betændelse i næsevejene, halsbetændelse og lungebetændelse forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

Til behandling af ehrlichiosis forårsaget af *Ehrlichia canis*.

Kat

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder betændelse i næsevejene, halsbetændelse og lungebetændelse forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Må ikke anvendes til dyr med synkebesvær eller lidelser ledsaget af opkastning (se også afsnittet 'Bivirkninger').

Må ikke anvendes til dyr med kendt overfølsomhed overfor lys.

Må ikke anvendes til hvalpe og killinger før tandemaljen er færdigdannet.

6. BIVIRKNINGER

Gastrointestinale bivirkninger såsom opkastning, kvalme (tegn på at dyret måske er sygt), savlen, oesophagitis (irritation af spiserøret) og diarré er rapporteret i meget sjældne tilfælde i spontane rapporter. Overfølsomhed overfor lys og lysinduceret dermatitis (irritation af huden) kan forekomme ved tetracyclinbehandling, efter eksponering for intens sollys eller ultraviolet lys (se også afsnittet 'Kontraindikationer').

Anvendelse af tetracyclin i perioden for tandudvikling kan forårsage misfarvning af tænderne.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

7. DYREARTER

Hund og kat.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral anvendelse.

Dosis er 10 mg doxycyclin pr. kg legemsvægt pr. dag svarende til en tablet pr. 2 kg legemsvægt. Dosis kan fordeles på to daglige doseringer. Behandlingslængden kan tilpasses afhængig af det kliniske respons, efter benefit/risk vurdering af dyrlægen.

Sygdom	Dosering	Behandlingslængde
Luftvejsinfektion	10 mg/kg per dag	5-10 dage
Ehrlichiosis hos hund	10 mg/kg per dag	28 dage

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

For at sikre korrekt dosering bør dyrets vægt bestemmes så præcist som muligt for at undgå over- eller underdosering. For at kunne justere dosis kan tabletten deles i to lige store dele. Tabletter bør gives sammen med foder for at undgå opkastning.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Ikke relevant

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar blisteret i den ydre karton.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på den ydre emballage efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart

Til dyrlægen:

Ehrlichia canis infektion: Behandling bør påbegyndes ved begyndelsen af kliniske tegn. Komplet udryddelse af patogenet opnås ikke altid, men behandling i 28 dage fører generelt til en løsning af kliniske tegn og en reducere af bakteriebyrden. Behandling gennem en længere periode, baseret på en benefit/risk vurdering af den ansvarlige dyrlæge, kan være nødvendig, særligt i tilfælde af svær eller kronisk ehrlichiosis. Alle behandlede patienter bør monitoreres jævnligt, selv efter de kliniske symptomer er forsvundet.

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Tabletter bør administreres samtidig med foder for at undgå opkastning og for at reducere sandsynligheden for irritationer i spiserøret.

Produktet bør administreres med varsomhed til unge dyr, da tetracycliner som gruppe kan forårsage permanent misfarvning af tænderne ved administrering under tandudviklingen. Dog indikerer human litteratur at abnormaliteter er mindre sandsynlige ved brug af doxycyclin i forhold til andre tetracycliner, grundet dets reducerede evne til at danne forbindelse med calcium.

Til dyrlægen

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør baseres på identifikation af, og test af modtagelighed for, de relevante patogener. Hvis dette ikke er muligt bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden om modtageligheden for de relevante patogener på lokalt/regionalt niveau. Anvendelse af det veterinære lægemiddel, som afviger fra instruktionerne givet i produktresuméet, kan forårsage en øgning af resistensudviklingen mod doxycyclin, og kan nedsætte effektiviteten af behandlinger med andre tetracycliner, grundet potentiel krydsresistens.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør ske i overensstemmelse med den officielle, nationale og regionale antibiotika politik.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Personer, der er overfølsomme over for doxycyclin eller andre tetracycliner, bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel og personlige værnemidler som handsker bør anvendes ved håndtering af produktet.

I tilfælde af hudirritation skal der straks søges lægehjælp og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Indtagelse ved hændeligt uheld, særligt hos børn, kan forårsage bivirkninger såsom opkastning. For at undgå indtagelse ved hændeligt uheld bør blisterpakningen lægges tilbage i den ydre pakning og opbevares på et sikkert sted.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Drægtighed og diegivning

Laboratorieundersøgelser på rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger eller føtal toksicitet af doxycyclin. Da der ikke findes data vedrørende dette hos målarterne anbefales brugen ikke under drægtighed.

Bør kun bruges i henhold til benefit/risk vurderingen fra den ansvarlige dyrlæge.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxycyclin må ikke anvendes samtidig med andre antibiotika, især baktericide substanser såsom β -laktamer (for eksempel penicillin, ampicillin). Krydsresistens over for tetracycliner kan forekomme. Doxycyclins halveringstid nedsættes ved samtidig anvendelse af barbiturater (nogle typer bedøvende eller beroligende midler), phenytoin og carbamazepin (to typer anti-epileptiske lægemidler).

Dosisjustering kan blive nødvendig hos individer i antikoagulant behandling, da tetracycliner nedsætter plasmaaktiviteten af prothrombin.

Samtidig anvendelse af orale absorberende eller syrehæmmende stoffer (mavebeskyttende lægemidler) samt andre substanser med multivalente kationer bør undgås, da de nedsætter doxycyclins tilgængelighed.

Overdosis

Opkastning kan forekomme hos hunde ved 5 gange den anbefalede dosis. Forhøjede niveauer af ALT, GGT, ALP og total bilirubin er rapporteret hos hunde ved 5 gange overdosis.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Kontakt din dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Skal udfyldes nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelser:

2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter eller 100 x 10 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

For yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel bedes du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Særnavn> 100 mg tabletter til hund og kat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder:

Aktivt stof:

Doxycyclin (som doxycyclinhyclat)..... 100 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Lys gul til gul, bikonveks, rund, med delekærv.

Tabletterne kan deles i to lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund og kat

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder rhinitis, tonsillitis og bronkopneumoni forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

Til behandling af ehrlichiosis forårsaget af *Ehrlichia canis*.

Kat

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder rhinitis, tonsillitis og bronkopneumoni forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Må ikke anvendes til dyr med dysfagi eller lidelser ledsaget af opkastning (se endvidere pkt. 4.6 Bivirkninger).

Må ikke anvendes til dyr med kendt fotosensitivitet.

Må ikke anvendes til hvalpe og killinger før tandemaljen er færdigdannet.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ehrlichia canis infektion: Behandling bør påbegyndes ved begyndelsen af kliniske tegn. Komplet udryddelse af patogenet opnås ikke altid, men behandling i 28 dage fører generelt til en løsning af kliniske

tegn og en reducere af bakteriebyrden. Behandling gennem en længere periode, baseret på en benefit/risk vurdering af den ansvarlige dyrlæge, kan være nødvendig, særligt i tilfælde af svær eller kronisk ehrlichiosis. Alle behandlede patienter bør monitoreres jævnlige, selv efter kliniske symptomer er forsvundet.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Tabletter bør administreres samtidig med foder for at undgå opkastning og for at reducere sandsynligheden for irritationer i spiserøret.

Produktet bør administreres med varsomhed til unge dyr, da tetracycliner som gruppe kan forårsage permanent misfarvning af tænderne ved administrering under tandudviklingen. Dog indikerer human litteratur at abnormaliteter er mindre sandsynlige ved brug af doxycyclin i forhold til andre tetracycliner, grundet dets reducerede evne til at danne forbindelse med calcium.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør baseres på identifikation af, og test af modtagelighed for, de relevante patogener. Hvis dette ikke er muligt bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden omkring modtageligheden for de relevante patogener på et lokalt/regionalt niveau.

Anvendelsen af det veterinære lægemiddel, som afviger fra instruktionerne givet i produktresuméet, kan forårsage en øgning af resistensudviklingen mod doxycyclin, og kan nedsætte effektiviteten af behandlinger med andre tetracycliner, grundet potentiel krydsresistens.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør ske i overensstemmelse med den officielle, nationale og regionale antibiotika politik.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Personer, der er overfølsomme over for doxycyclin eller andre tetracycliner, bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel og personlige værnemidler som handsker bør anvendes ved håndtering af produktet.

I tilfælde af hudirritation skal der straks søges lægehjælp og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Indtagelse ved hændeligt uheld, særligt hos børn, kan forårsage bivirkninger såsom opkastning. For at undgå indtagelse ved hændeligt uheld bør blisterpakningen lægges tilbage i den ydre pakning og opbevares på et sikkert sted.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Gastrointestinale bivirkninger såsom opkastning, kvalme, savlen, oesophagitis og diarré er rapporteret i meget sjældne tilfælde i spontane rapporter.

Fotosensitivitet og fotodermatitis kan forekomme ved tetracyclinbehandling, efter eksponering for intens sollys eller ultraviolet lys (se også afsnit 4.3).

Anvendelse af tetracyclin i perioden for tandudvikling kan forårsage misfarvning af tænderne.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratorieundersøgelser på rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger eller føtal toksicitet af doxycyclin. Da der ikke findes data vedrørende dette hos hund og kat anbefales brugen ikke under drægtighed.

Bør kun bruges i henhold til benefit/risk vurderingen fra den ansvarlige dyrlæge.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxycyclin må ikke anvendes samtidig med andre antibiotika, især baktericide substanser såsom β -laktamer. Krydsresistens over for tetracycliner kan forekomme.

Doxycyclins halveringstid nedsættes ved samtidig anvendelse af barbiturater, phenytoin og carbamazepin.

Dosisjustering kan blive nødvendig hos individer i antikoagulant behandling, da tetracycliner nedsætter plasmaaktiviteten af prothrombin.

Samtidig anvendelse af orale absorberende eller syrehæmmende stoffer samt andre substanser med multivalente kationer bør undgås, da de nedsætter doxycyclins tilgængelighed.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til oral anvendelse.

Dosis er 10 mg doxycyclin pr. kg legemsvægt pr. dag svarende til en tablet pr. 10 kg legemsvægt dagligt. For at sikre korrekt dosering bør dyrets vægt bestemmes så præcist som muligt for at undgå over- eller underdosering. For at kunne justere dosis kan tabletten deles i to lige store dele. Dosis kan fordeles på to daglige doseringer. Behandlingslængden kan tilpasses afhængig af det kliniske respons, efter benefit/risk vurdering af dyrlægen.

Sygdom	Dosering	Behandlingslængde
Luftvejsinfektion	10 mg/kg per dag	5-10 dage
Ehrlichiosis hos hund	10 mg/kg per dag	28 dage

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Opkastning kan forekomme hos hunde ved 5 gange den anbefalede dosis. Forhøjede niveauer af ALT, GGT, ALP og total bilirubin er rapporteret hos hunde ved 5 gange overdosis.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk brug, Tetracycliner.

ATCvet-kode: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Doxycyclin er et bredspektret antibiotikum i tetracyclingruppen, som er aktivt overfor en lang række grampositive og gramnegative bakterier, inklusiv både aerobe og anaerobe arter.

Doxycyclin inhiberer bakteriel protein syntese gennem binding til 30-S ribosomale subunits. Dette interferer med bindingen af aminoacetyl-tRNA til acceptor site på mRNA ribosom komplekset og

forhindrer kobling af aminosyre til den voksende peptidkæde; doxycyclin har hovedsageligt bakteriostatisk aktivitet.

Indtrængning af doxycyclin i den bakterielle celle sker ved både aktiv transport og passiv diffusion. Hovedmekanismer bag erhvervet resistens overfor tetracyclingruppen af antibiotika inkluderer aktiv effluks og ribosomal beskyttelse. En tredje mekanisme er enzymatisk nedbrydning. Generne der bærer resistens kan blive overført via plasmider eller transposoner, som eksempelvis *tet(M)*, *tet(O)* og *tet(B)* som findes både i grampositive og gramnegative organismer, inklusiv kliniske isolater.

Krydsresistens til andre tetracycliner er almindelig, men afhænger af den mekanisme, der overfører resistens. Grundet den højere fedtopløselighed og bedre evne til at passere gennem cellemembraner (sammenlignet med tetracyclin), opretholder doxycyclin en højere grad af effektivitet mod mikroorganismer med erhvervet resistens overfor tetracycliner via efflukspumper. Resistens medieret gennem ribosomale beskyttelsesproteiner giver dog også krydsresistens til doxycyclin.

De følgende MIC værdier for målbakterierne er indsamlet mellem 2017 og 2018 som en del af løbende europæiske overvågningsstudier:

Bakterielt patogen	Oprindelse (antallet af testede bakteriestreng)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – lufrør (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kat – lufrør (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – lufrør (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kat – lufrør (77)	0,12	0,25

Data for antibiotikafølsomheden for *Ehrlichia canis* er begrænset.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Absorption

Efter oral administration er biotilgængeligheden af doxycyclin 45% hos hunde og 48% hos katte. Maksimale koncentrationer på 4,5 µg/ml (hunde) og 3,8 µg/ml (katte) opnås indenfor 3 timer efter oral administration, hvilket understøtter at doxycyclin absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen.

Fordeling

Doxycyclin har en omfattende vævsfordeling pga. dets fysiske-kemiske egenskaber og en høj fedtopløselighed. Distributionsvolumet er 1,72 l/kg hos hunde og 0,9 l/kg hos katte, hvilket understøtter at doxycyclin diffunderer fra blod til væv. Proteinbindingen hos hunde er rapporteret til 91,75 % ± 0,63 og 91,4% i litteraturen. I katte viser en publikation en proteinbinding 98,35% (+/-0.24).

Koncentrationen i væv, med undtagelse af huden, er generelt højere end plasmaniveauerne, inklusiv i lever, nyre, tarme og lunger.

Elimination

Efter en enkelt administration er halveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timer og 5,82 timer, hos henholdsvis hunde og katte. Udskillelse sker i en uforandret aktiv form (90%) via fæces (cirka 75%), via urinen (cirka 25%) og mindre end 5% via galdekanalerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspekning: 3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar blisteret i den ydre kanton.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Blistre (polyvinylchlorid-acetylchlorid kompleks og aluminiumfolie) á 10 eller 50 tabletter pakket i en æske.

Æske indeholdende 1 blister á 50 tabletter

Æske indeholdende 2 blister á 10 tabletter

Æske indeholdende 5 blister á 10 tabletter

Æske indeholdende 10 blister á 10 tabletter

Æske indeholdende 50 blister á 10 tabletter

Æske indeholdende 100 blister á 10 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Skal udfyldes nationalt

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Skal udfyldes nationalt

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske til 1 x 50 tabletter, 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter og 100 x 10 tabletter

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn>, 100 mg tabletter til hund og kat
doxycyclinhyclat

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder:
Doxycyclin (som doxycyclinhyclat).....100 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

1 x 50 tabletter
2 x 10 tabletter
5 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter
50 x 10 tabletter
100 x 10 tabletter

5. DYREARTER

Hund og kat

6. INDIKATION(ER)**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(er)**9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT**

10. UDLØBSDATO

EXP {måneder/år}

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Opbevar blisteret i den ydre karton.

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Affaldshåndtering: Læs indlægssedlen.

13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Skal udfyldes nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

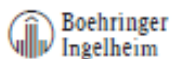
MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blister med 10 tabletter

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn> 100 mg tabletter til hund og kat
doxycyclinhyclat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN



3. UDLØBSDATO

EXP {måneder/år}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL:
<(sær)navn> 100 mg tabletter til hund og kat

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Skal udfyldes nationalt

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn> 100 mg tabletter til hund og kat
doxycyclinhyclat

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver tablet indeholder:

Aktivt stof:

Doxycyclin (som doxycyclinhyclat)..... 100 mg

Lys gul til gul, bikonveks, rund, med delekærv.
Tabletterne kan deles i to lige store dele.

4. INDIKATIONER

Hund

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder betændelse i næsevejene, halsbetændelse og lungebetændelse forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

Til behandling af ehrlichiosis forårsaget af *Ehrlichia canis*.

Kat

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder betændelse i næsevejene, halsbetændelse og lungebetændelse forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Må ikke anvendes til dyr med synkebesvær eller lidelser ledsaget af opkastning (se også afsnittet 'Bivirkninger').

Må ikke anvendes til dyr med kendt overfølsomhed overfor lys.

Må ikke anvendes til hvalpe og killinger før tandemaljen er færdigdannet.

6. BIVIRKNINGER

Gastrointestinale bivirkninger såsom opkastning, kvalme (tegn på at dyret måske er sygt), savlen, oesophagitis (irritation af spiserøret) og diarré er rapporteret i meget sjældne tilfælde i spontane rapporter. Overfølsomhed overfor lys og lysinduceret dermatitis (irritation af huden) kan forekomme ved tetracyclinbehandling, efter eksponering for intens sollys eller ultraviolet lys (se også afsnittet 'Kontraindikationer').

Anvendelse af tetracyclin i perioden for tandudvikling kan forårsage misfarvning af tænderne.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

7. DYREARTER

Hund og kat.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral anvendelse.

Dosis er 10 mg doxycyclin pr. kg legemsvægt pr. dag svarende til en tablet pr. 10 kg legemsvægt dagligt. Dosis kan fordeles på to daglige doseringer. Behandlingslængden kan tilpasses afhængig af det kliniske respons, efter benefit/risk vurdering af dyrlægen.

Sygdom	Dosering	Behandlingslængde
Luftvejsinfektion	10 mg/kg per dag	5-10 dage
Ehrlichiosis hos hund	10 mg/kg per dag	28 dage

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

For at sikre korrekt dosering bør dyrets vægt bestemmes så præcist som muligt for at undgå over- eller underdosering. For at kunne justere dosis kan tabletten deles i to lige store dele. Tabletter bør gives sammen med foder for at undgå opkastning.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Ikke relevant

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar blisteret i den ydre karton.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på den ydre emballage efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart

Til dyrlægen:

Ehrlichia canis infektion: Behandling bør påbegyndes ved begyndelsen af kliniske tegn. Komplet udryddelse af patogenet opnås ikke altid, men behandling i 28 dage fører generelt til en løsning af kliniske tegn og en reducere af bakteriebyrden. Behandling gennem en længere periode, baseret på en benefit/risk vurdering af den ansvarlige dyrlæge, kan være nødvendig, særligt i tilfælde af svær eller kronisk ehrlichiosis. Alle behandlede patienter bør monitoreres jævnlige, selv efter de kliniske symptomer er forsvundet.

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Tabletter bør administreres samtidig med foder for at undgå opkastning og for at reducere sandsynligheden for irritationer i spiserøret.

Produktet bør administreres med varsomhed til unge dyr, da tetracycliner som gruppe kan forårsage permanent misfarvning af tænderne ved administrering under tandudviklingen. Dog indikerer human litteratur at abnormaliteter er mindre sandsynlige ved brug af doxycyclin i forhold til andre tetracycliner, grundet dets reducerede evne til at danne forbindelse med calcium.

Til dyrlægen

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør baseres på identifikation af, og test af modtagelighed for, de relevante patogener. Hvis dette ikke er muligt bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden om modtageligheden for de relevante patogener på lokalt/regionalt niveau. Anvendelse af det veterinære lægemiddel, som afviger fra instruktionerne givet i produktresuméet, kan forårsage en øgning af resistensudviklingen mod doxycyclin, og kan nedsætte effektiviteten af behandlinger med andre tetracycliner, grundet potentiel krydsresistens.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør ske i overensstemmelse med den officielle, nationale og regionale antibiotika politik.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Personer, der er overfølsomme over for doxycyclin eller andre tetracycliner, bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel og personlige værnemidler som handsker bør anvendes ved håndtering af produktet.

I tilfælde af hudirritation skal der straks søges lægehjælp og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Indtagelse ved hændeligt uheld, særligt hos børn, kan forårsage bivirkninger såsom opkastning. For at undgå indtagelse ved hændeligt uheld bør blisterpakningen lægges tilbage i den ydre pakning og opbevares på et sikkert sted.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Drægtighed og diegivning

Laboratorieundersøgelser på rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger eller føtal toksicitet af doxycyclin. Da der ikke findes data vedrørende dette hos målarterne anbefales brugen ikke under drægtighed. Bør kun bruges i henhold til benefit/risk vurderingen fra den ansvarlige dyrlæge.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxycyclin må ikke anvendes samtidig med andre antibiotika, især baktericide substanser såsom β -laktamer (for eksempel penicillin, ampicillin). Krydsresistens over for tetracycliner kan forekomme. Doxycyclins halveringstid nedsættes ved samtidig anvendelse af barbiturater (nogle typer bedøvende eller beroligende midler), phenytoin og carbamazepin (to typer anti-epileptiske lægemidler).

Dosisjustering kan blive nødvendig hos individer i antikoagulant behandling, da tetracycliner nedsætter plasmaaktiviteten af prothrombin.

Samtidig anvendelse af orale absorberende eller syrehæmmende stoffer (mavebeskyttende lægemidler) samt andre substanser med multivalente kationer bør undgås, da de nedsætter doxycyclins tilgængelighed.

Overdosis

Opkastning kan forekomme hos hunde ved 5 gange den anbefalede dosis. Forhøjede niveauer af ALT, GGT, ALP og total bilirubin er rapporteret hos hunde ved 5 gange overdosis.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Kontakt din dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Skal udfyldes nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelser:

1 x 50 tabletter, 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter eller 100 x 10 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

For yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel bedes du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<Særnavn> 250 mg tabletter til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet 250 mg indeholder:

Aktivt stof:

Doxycyclin (som doxycyclinhyclat)..... 250 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Lys gul til gul, bikonveks, rund, med delekærv.

Tabletterne kan deles i to lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder rhinitis, tonsillitis og bronkopneumoni forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

Til behandling af ehrlichiosis forårsaget af *Ehrlichia canis*.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Må ikke anvendes til dyr med dysfagi eller lidelser ledsaget af opkastning (se endvidere pkt. 4.6 Bivirkninger).

Må ikke anvendes til dyr med kendt fotosensitivitet.

Må ikke anvendes til hvalpe før tandemaljen er færdigdannet.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Ehrlichia canis infektion: Behandling bør påbegyndes ved begyndelsen af kliniske tegn. Komplet udryddelse af patogenet opnås ikke altid, men behandling i 28 dage fører generelt til en løsning af kliniske tegn og en reduktion af bakteriebyrden. Behandling gennem en længere periode, baseret på en benefit/risk vurdering af den ansvarlige dyrlæge, kan være nødvendig, særligt i tilfælde af svær eller

kronisk ehrlichiosis. Alle behandlede patienter bør monitoreres jævnligt, selv efter kliniske symptomer er forsvundet.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Tabletter bør administreres samtidig med foder for at undgå opkastning og for at reducere sandsynligheden for irritationer i spiserøret.

Produktet bør administreres med varsomhed til unge dyr, da tetracycliner som gruppe kan forårsage permanent misfarvning af tænderne ved administrering under tandudviklingen. Dog indikerer human litteratur at abnormaliteter er mindre sandsynlige ved brug af doxycyclin i forhold til andre tetracycliner, grundet dets reducerede evne til at danne forbindelse med calcium.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør baseres på identifikation af, og test af modtagelighed for, de relevante patogener. Hvis dette ikke er muligt bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden omkring modtageligheden for de relevante patogener på et lokalt/regionalt niveau.

Anvendelsen af det veterinære lægemiddel, som afviger fra instruktionerne givet i produktresuméet, kan forårsage en øgning af resistensudviklingen mod doxycyclin, og kan nedsætte effektiviteten af behandlinger med andre tetracycliner, grundet potentiel krydsresistens.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør ske i overensstemmelse med den officielle, nationale og regionale antibiotika politik.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Personer, der er overfølsomme over for doxycyclin eller andre tetracycliner, bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel og personlige værnemidler som handsker bør anvendes ved håndtering af produktet.

I tilfælde af hudirritation skal der straks søges lægehjælp og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Indtagelse ved hændeligt uheld, særligt hos børn, kan forårsage bivirkninger såsom opkastning. For at undgå indtagelse ved hændeligt uheld bør blisterpakningen lægges tilbage i den ydre pakning og opbevares på et sikkert sted.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Gastrointestinale bivirkninger såsom opkastning, kvalme, savlen, oesophagitis og diarré er rapporteret i meget sjældne tilfælde i spontane rapporter.

Fotosensitivitet og fotodermatitis kan forekomme ved tetracyclinbehandling, efter eksponering for intens sollys eller ultraviolet lys (se også afsnit 4.3).

Anvendelse af tetracyclin i perioden for tandudvikling kan forårsage misfarvning af tænderne.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratorieundersøgelser på rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger eller føtal toksicitet af doxycyclin. Da der ikke findes data vedrørende dette hos hund anbefales brugen ikke under drægtighed. Bør kun bruges i henhold til benefit/risk vurderingen fra den ansvarlige dyrlæge.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxycyclin må ikke anvendes samtidig med andre antibiotika, især baktericide substanser såsom β -laktamer. Krydsresistens over for tetracycliner kan forekomme.

Doxycyclins halveringstid nedsættes ved samtidig anvendelse af barbiturater, phenytoin og carbamazepin. Dosisjustering kan blive nødvendig hos individer i antikoagulant behandling, da tetracycliner nedsætter plasmaaktiviteten af prothrombin.

Samtidig anvendelse af orale absorberende eller syrehæmmende stoffer samt andre substanser med multivalente kationer bør undgås, da de nedsætter doxycyclins tilgængelighed.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til oral anvendelse.

Dosis er 10 mg doxycyclin pr. kg legemsvægt pr. dag svarende til en tablet pr. 25 kg legemsvægt dagligt. For at sikre korrekt dosering bør dyrets vægt bestemmes så præcist som muligt for at undgå over- eller underdosering. For at kunne justere dosis kan tabletten deles i to lige store dele. Dosis kan fordeles på to daglige doseringer. Behandlingslængden kan tilpasses afhængig af det kliniske respons, efter benefit/risk vurdering af dyrlægen.

Sygdom	Dosering	Behandlingslængde
Luftvejsinfektion	10 mg/kg per dag	5-10 dage
Ehrlichiosis hos hund	10 mg/kg per dag	28 dage

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Opkastning kan forekomme hos hunde ved 5 gange den anbefalede dosis. Forhøjede niveauer af ALT, GGT, ALP og total bilirubin er rapporteret hos hunde ved 5 gange overdosis.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk brug, Tetracycliner.
ATCvet-kode: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Doxycyclin er et bredspektret antibiotikum i tetracyclingruppen, som er aktivt overfor en lang række grampositive og gramnegative bakterier, inklusiv både aerobe og anaerobe arter.

Doxycyclin inhiberer bakteriel protein syntese gennem binding til 30-S ribosomale subunits. Dette interferer med bindingen af aminoacetyl-tRNA til acceptor site på mRNA ribosom komplekset og forhindrer kobling af aminosyre til den voksende peptidkæde; doxycyclin har hovedsageligt bakteriostatisk aktivitet.

Indtrængning af doxycyclin i den bakterielle celle sker ved både aktiv transport og passiv diffusion.

Hovedmekanismer bag erhvervet resistens overfor tetracyclingruppen af antibiotika inkluderer aktiv effluks og ribosomal beskyttelse. En tredje mekanisme er enzymatisk nedbrydning. Generne der bærer resistens kan blive overført via plasmider eller transposoner, som eksempelvis *tet(M)*, *tet(O)* og *tet(B)* som findes både i grampositive og gramnegative organismer, inklusiv kliniske isolater.

Krydsresistens til andre tetracycliner er almindelig, men afhænger af den mekanisme, der overfører resistens. Grundet den højere fedtopløselighed og bedre evne til at passere gennem cellemembraner (sammenlignet med tetracyclin), opretholder doxycyclin en højere grad af effektivitet mod mikroorganismer med erhvervet resistens overfor tetracycliner via efflukspumper. Resistens medieret gennem ribosomale beskyttelsesproteiner giver dog også krydsresistens til doxycyclin.

De følgende MIC værdier for målbakterierne er indsamlet mellem 2017 og 2018 som en del af løbende europæiske overvågningsstudier:

Bakterielt patogen	Oprindelse (antallet af testede bakteriestrenger)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – lufttrør (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – lufttrør (27)	0,12	0,25

Data for antibiotikafølsomheden for *Ehrlichia canis* er begrænset.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Absorption

Efter oral administration er biotilgængeligheden af doxycyclin 45% hos hund. Maksimale koncentrationer på 4,5 µg/ml opnås indenfor 3 timer efter oral administration, hvilket understøtter at doxycyclin absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen.

Fordeling

Doxycyclin har en omfattende vævsfordeling pga. dets fysiske-kemiske egenskaber og en høj fedtopløselighed. Distributionsvolumet er 1,72 l/kg hos hunde, hvilket understøtter at doxycyclin diffunderer fra blod til væv. Proteinbindingen hos hunde er rapporteret til 91,75 % ± 0,63 og 91,4% i litteraturen. Koncentrationen i væv, med undtagelse af huden, er generelt højere end plasmaniveauerne, inklusiv i lever, nyre, tarme og lunger.

Elimination

Efter en enkelt administration er halveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timer. Udskillelse sker i en uforandret aktiv form (90%) via fæces (cirka 75%), via urinen (cirka 25%) og mindre end 5% via galdekanalerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

6.2 Væsentlige uforlideligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgpakning: 3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar blisteret i den ydre karton.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Blistre (polyvinylchlorid-acetylchlorid kompleks og aluminiumfolie) á 10 tabletter pakket i en æske.

Æske indeholdende 1 blister á 10 tabletter

Æske indeholdende 2 blister á 10 tabletter

Æske indeholdende 10 blister á 10 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Skal udfyldes nationalt

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Skal udfyldes nationalt

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske til 1 x 10 tabletter, 2 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn>, 250 mg tabletter til hund
doxycyclinhyclat

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder:
Doxycyclin (som doxycyclinhyclat).....250 mg

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

1 x 10 tabletter
2 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter

5. DYREARTER

Hund

6. INDIKATION(ER)**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(er)**9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT****10. UDLØBSDATO**

EXP {måneder/år}

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Opbevar blisteret i den ydre karton.

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Affaldshåndtering: Læs indlægssedlen.

13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Skal udfyldes nationalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

Skal udfyldes nationalt

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

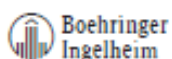
MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blister med 10 tabletter

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn>, 250 mg tabletter til hund
doxycyclinhyclat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN



3. UDLØBSDATO

EXP {måneder/år}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL:
<(sær)navn>, 250 mg tabletter til hund

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Skal udfyldes nationalt

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

<(sær)navn>, 250 mg tabletter til hund
doxycyclinhyclat

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver tablet 250 mg indeholder:

Aktivt stof:

Doxycyclin (som doxycyclinhyclat)..... 250 mg

Lys gul til gul, bikonveks, rund, med delekærv.
Tabletterne kan deles i to lige store dele.

4. INDIKATIONER

Til behandling af luftvejsinfektioner herunder betændelse i næsevejene, halsbetændelse og lungebetændelse forårsaget af *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er doxycyclinfølsomme.

Til behandling af ehrlichiosis forårsaget af *Ehrlichia canis*.

5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Må ikke anvendes til dyr med synkebesvær eller lidelser ledsaget af opkastning (se også afsnittet 'Bivirkninger').

Må ikke anvendes til dyr med kendt overfølsomhed overfor lys.

Må ikke anvendes til hvalpe før tandemaljen er færdigdannet.

6. BIVIRKNINGER

Gastrointestinale bivirkninger såsom opkastning, kvalme (tegn på at dyret måske er sygt), savlen, oesophagitis (irritation af spiserøret) og diarré er rapporteret i meget sjældne tilfælde i spontane rapporter. Overfølsomhed overfor lys og lysinduceret dermatitis (irritation af huden) kan forekomme ved tetracyclinbehandling, efter eksponering for intens sollys eller ultraviolet lys (se også afsnittet 'Kontraindikationer').

Anvendelse af tetracyclin i perioden for tandudvikling kan forårsage misfarvning af tænderne.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

7. DYREARTER

Hund.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral anvendelse.

Dosis er 10 mg doxycyclin pr. kg legemsvægt pr. dag svarende til en tablet pr. 25 kg legemsvægt dagligt. Dosis kan fordeles på to daglige doseringer. Behandlingslængden kan tilpasses afhængig af det kliniske respons, efter benefit/risk vurdering af dyrlægen.

Sygdom	Dosering	Behandlingslængde
Luftvejsinfektion	10 mg/kg per dag	5-10 dage
Ehrlichiosis hos hund	10 mg/kg per dag	28 dage

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

For at sikre korrekt dosering bør dyrets vægt bestemmes så præcist som muligt for at undgå over- eller underdosering. For at kunne justere dosis kan tabletten deles i to lige store dele. Tabletter bør gives sammen med foder for at undgå opkastning.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Ikke relevant.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar blisteret i den ydre karton.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på den ydre emballage efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart

Til dyrlægen:

Ehrlichia canis infektion: Behandling bør påbegyndes ved begyndelsen af kliniske tegn. Komplet udryddelse af patogenet opnås ikke altid, men behandling i 28 dage fører generelt til en løsning af kliniske tegn og en reducere af bakteriebyrden. Behandling gennem en længere periode, baseret på en benefit/risk vurdering af den ansvarlige dyrlæge, kan være nødvendig, særligt i tilfælde af svær eller kronisk ehrlichiosis. Alle behandlede patienter bør monitoreres jævnlige, selv efter de kliniske symptomer er forsvundet.

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Tabletter bør administreres samtidig med foder for at undgå opkastning og for at reducere sandsynligheden for irritationer i spiserøret.

Produktet bør administreres med varsomhed til unge dyr, da tetracycliner som gruppe kan forårsage permanent misfarvning af tænderne ved administrering under tandudviklingen. Dog indikerer human litteratur at abnormaliteter er mindre sandsynlige ved brug af doxycyclin i forhold til andre tetracycliner, grundet dets reducerede evne til at danne forbindelse med calcium.

Til dyrlægen

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør baseres på identifikation af, og test af modtagelighed for, de relevante patogener. Hvis dette ikke er muligt bør behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden om modtageligheden for de relevante patogener på lokalt/regionalt niveau. Anvendelse af det veterinære lægemiddel, som afviger fra instruktionerne givet i produktresuméet, kan forårsage en øgning af resistensudviklingen mod doxycyclin, og kan nedsætte effektiviteten af behandlinger med andre tetracycliner, grundet potentiel krydsresistens.

Anvendelse af det veterinære lægemiddel bør ske i overensstemmelse med den officielle, nationale og regionale antibiotika politik.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Personer, der er overfølsomme over for doxycyclin eller andre tetracycliner, bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel og personlige værnemidler som handsker bør anvendes ved håndtering af produktet.

I tilfælde af hudirritation skal der straks søges lægehjælp og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Indtagelse ved hændeligt uheld, særligt hos børn, kan forårsage bivirkninger såsom opkastning. For at undgå indtagelse ved hændeligt uheld bør blisterpakningen lægges tilbage i den ydre pakning og opbevares på et sikkert sted.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Drægtighed og diegivning

Laboratorieundersøgelser på rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger eller føtal toksicitet af doxycyclin. Da der ikke findes data vedrørende dette hos målarterne anbefales brugen ikke under drægtighed. Bør kun bruges i henhold til benefit/risk vurderingen fra den ansvarlige dyrlæge.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Doxycyclin må ikke anvendes samtidig med andre antibiotika, især baktericide substanser såsom β -laktamer (for eksempel penicillin, ampicillin). Krydsresistens over for tetracycliner kan forekomme.

Doxycyclins halveringstid nedsættes ved samtidig anvendelse af barbiturater (nogle typer bedøvende eller beroligende midler), phenytoin og carbamazepin (to typer anti-epileptiske lægemidler).

Dosisjustering kan blive nødvendig hos individer i antikoagulant behandling, da tetracycliner nedsætter plasmaaktiviteten af prothrombin.

Samtidig anvendelse af orale absorberende eller syrehæmmende stoffer (mavebeskyttende lægemidler) samt andre substanser med multivalente kationer bør undgås, da de nedsætter doxycyclins tilgængelighed.

Overdosis

Opkastning kan forekomme hos hunde ved 5 gange den anbefalede dosis. Forhøjede niveauer af ALT, GGT, ALP og total bilirubin er rapporteret hos hunde ved 5 gange overdosis.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Kontakt din dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Skal udfyldes nationalt

15. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelser:

1 x 10 tabletter, 2 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter,

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

For yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel bedes du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.