

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, der Darreichungsformen und der Stärken des Tierarzneimittels, der Zieltierarten, der Art der Anwendung und der Zulassungsinhaber in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarte- n	Art der Anwendung
Belgien	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Belgien	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Kroatien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Kroatien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxycyclin	250 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Tschechische Republik	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarten	Art der Anwendung
Tschechische Republik	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Dänemark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Dänemark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Frankreich	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Frankreich	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarte- n	Art der Anwendung
Frankreich	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxycyclin	250 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Deutschland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Griechenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Griechenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Griechenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxycyclin	250 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarte- n	Art der Anwendung
Irland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Irland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
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	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
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	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
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	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarten	Art der Anwendung
Litauen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Litauen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarten	Art der Anwendung
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Norwegen	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Norwegen	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
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	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
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	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarte- n	Art der Anwendung
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	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Rumänien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Rumänien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Rumänien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxycyclin	250 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Slowakische Republik	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarte- n	Art der Anwendung
Slowakische Republik	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
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	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
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	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Schweden	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Schweden	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben

Mitgliedstaat EU/EEA	Zulassungsinhaber	PHantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarte- n	Art der Anwendung
Niederlande	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	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Niederlande	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	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben
Vereinigtes Königreich (Nordirland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyclin	100 mg	Tabletten	Hunde	Zum Eingeben
Vereinigtes Königreich (Nordirland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyclin	20 mg	Tabletten	Katzen und Hunde	Zum Eingeben

¹ Vom 1. Januar 2021 an gelten im Vereinigten Königreich EU-Gesetze nur noch im Gebiet von Nordirland (NI) in dem Ausmaß wie im Nordirland-Protokoll vorgesehen.

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Ronaxan und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Ronaxan und zugehörige Bezeichnungen sind Tabletten, die 20 mg, 100 mg oder 250 mg Doxycyclinhydrochlorid als Wirkstoff enthalten. Doxycyclin ist ein Breitband-Cyclin der zweiten Generation und gehört zur Tetracyclinfamilie. Es ist wirksam gegen eine große Anzahl grampositiver und gramnegativer Erreger, darunter auch Stämme, die gegen Tetracycline der ersten Generation resistent sind.

Am 12. August 2019 schickte Deutschland eine Mitteilung über eine Verweisung gemäß Artikel 34 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG für Ronaxan und zugehörige Bezeichnungen an die Europäische Arzneimittel-Agentur (die Agentur). Deutschland verwies die Angelegenheit wegen voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der EU-Mitgliedstaaten und den daraus resultierenden Diskrepanzen in der Produktinformation für Ronaxan und zugehörige Bezeichnungen.

Die wichtigsten nicht harmonisierten Bereiche in den bestehenden Produktinformationen betreffen die Zieltierarten, die Anwendungsgebiete und die Dosierung.

Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) wurde ersucht, zu diesem Thema Stellung zu nehmen und die Produktinformationen für Ronaxan und zugehörige Bezeichnungen zu harmonisieren.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Diese Verweisung betrifft Ronaxan 20 mg, 100 mg und 250 mg Tabletten.

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics, SPC), Abschnitt 4.1: Zieltierarten

Für Ronaxan 20 mg Tabletten waren alle betroffenen Tierarzneimittel für die Zieltierart „Hunde und Katzen“ zugelassen, es bestanden jedoch geringe Unterschiede im Wortlaut für die Zieltierart „Hunde“. Daher wurde die Harmonisierung der Zieltierart „Hunde und Katzen“ als akzeptabel erachtet.

Für Ronaxan 100 mg Tabletten war die Harmonisierung auf „Hunde und Katzen“ in einigen Mitgliedstaaten eine Erweiterung auf die Zieltierart Katze. Da Ronaxan für die Anwendung bei Katzen über einen langen Zeitraum zugelassen war, ohne dass Bedenken hinsichtlich mangelnder Wirksamkeit oder Sicherheit bestanden, wurde diese Harmonisierung auf der Grundlage von Pharmakovigilanzdaten ebenfalls als akzeptabel erachtet.

Ronaxan 250 mg Tabletten waren zur Anwendung bei Hunden in allen von dieser Verweisung betroffenen Tierarzneimitteln zugelassen, und daher wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) keine Änderung vorgeschlagen, da diese bereits harmonisiert war.

SPC, Abschnitt 4.2: Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart

Indikation Atemwegsinfektionen

Für Hunde wurde folgende Indikation vorgeschlagen: *„Zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen der oberen Atemwege und von Infektionen der Atemwege bei Hunden, einschließlich*

Rhinitis, Tonsillitis und Bronchitis in Verbindung mit Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp."

Für Katzen wurde folgende Indikation vorgeschlagen: „Zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen der oberen Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchitis in Verbindung mit *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*“

Zur Stützung der vorgeschlagenen Indikation Atemwegsinfektionen verwies der MAH auf Daten zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Doxycyclin in Bezug auf die Zielpathogene, auf Daten zur Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD), einschließlich einer neuen Analyse im Expertenbericht des MAH, sowie auf klinische Daten, die in den Anträgen auf Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen und in der veröffentlichten Literatur vorgelegt wurden.

Die Empfindlichkeitsdaten stammen aus Überwachungsprogrammen in Frankreich (Resapath-Berichte)², Deutschland (BVL-Berichte)³ und aus den Compath-Studien II (Morrissey *et al.* 2016⁴) und III der Gruppe des Centre Européen d'études pour la Santé Animale (CEESA), darunter Daten aus bis zu 12 europäischen Ländern. Letztere wurden als besonders relevante Daten erachtet, da sie MHK-Verteilungen aus mehreren Ländern enthalten.

Es gibt keine festgelegten klinischen Grenzwerte für *Pasteurella spp.* und *Bordetella bronchiseptica* bei Katzen und Hunden, aber verglichen mit den vorläufigen epidemiologischen Grenzwerten von 1 µg/ml für Doxycyclin für *Pasteurella multocida* und den epidemiologischen Grenzwerten von 1 µg/ml für Tetracyclin für *Bordetella bronchiseptica*, die vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit erhältlich sind, waren die vorgelegten MHK für Isolate von Hunden und Katzen mit Atemwegserkrankungen, die innerhalb der letzten 5 Jahre gesammelt wurden, repräsentativ für die Wildtyp-Population (MHK₉₀ im Allgemeinen ≤ 0,25 µg/ml für *Pasteurella spp.* und *P. multocida* sowie ≤ 1 µg/ml für *Bordetella bronchiseptica*). Zudem wurden durch Vergleich der MHK-Daten von Compath II (Daten von 2013-2014) und Compath III (Daten von 2017-2018), der jährlichen Resapath-Berichte von 2013 bis 2018² und der BVL-Berichte von 2006/2007 bis 2018 keine signifikanten Trends zu einer verringerten Empfindlichkeit im Zeitverlauf festgestellt.

Gemäß der vom MAH vorgelegten neuen PK/PD-Analyse würde die empfohlene Dosierung die Behandlung von Zielbakterien mit einer MHK <0,03 µg/ml bei Katzen und <0,125 µg/ml bei Hunden ermöglichen. Bei Verwendung dieser Grenzwerte wäre die Behandlung gegen die Zielpathogene bei Hunden nur teilweise wirksam (68 % von *B. bronchiseptica* und 82 % von *Pasteurella spp.* von Hunden mit Atemwegsinfektionen zeigten eine MHK <0,125 µg/ml in den Compath III-Daten) und bei Katzen nicht unterstützt (kein Isolat von *Pasteurella spp.* von Katzen mit Atemwegsinfektionen zeigte eine MHK <0,03 µg/ml in den Compath III-Daten). Dies wurde als bedenklich angesehen, es wurde jedoch auch eingeräumt, dass es einige spezifische Merkmale der Atemwege geben kann, die bei der PK/PD-Analyse nicht berücksichtigt werden, wie z. B. potenziell

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.

höhere Arzneimittelkonzentrationen in der epithelialen Auskleidungsflüssigkeit, wie dies für das für die Tetracyclinklasse repräsentative Tigecyclin beim Menschen dargelegt wurde (Rodvold *et al.* 2017)⁵.

Die klinischen Studien, die für Ronaxan als Teil der ersten Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt wurden und die für die Indikation Atemwegsinfektionen von Bedeutung sind, umfassten 14 unkontrollierte Studien, die in den Jahren 1984 und 1985 an 31 Hunden und 101 Katzen durchgeführt wurden, die ambulant in den Praxen verschiedener Fachärzte oder an den nationalen Veterinärschulen in Nantes und Toulouse untersucht wurden, sowie eine Vergleichsstudie, in der Katzen und Hunde entweder mit Ronaxan oder Amoxicillin behandelt wurden. Die Tiere wurden über einen Zeitraum von 3 bis 30 Tagen mit einer täglichen Dosis von 10 mg pro kg Körpergewicht (KG) behandelt. Insgesamt wurde eine Heilungsrate von 85 %, eine deutliche Verbesserung bei 13 % und 2 % Versagen berichtet. Die Unterstützung für die aus diesen Studien abgeleitete Wirksamkeit wurde jedoch aufgrund von Mängeln des Studiendesigns als begrenzt erachtet (Fehlen einer Kontrollgruppe, unzureichend beschriebene (r) Einbeziehung/Ausschluss von Studientieren und Wirksamkeitsendpunkte, fehlende bakteriologische Diagnose und uneinheitliche Behandlungsdauer).

Der MAH verwies außerdem auf die veröffentlichte Literatur^{6, 7, 8, 9, 10, 11}. Keine der sechs zitierten Quellen legte klinische Wirksamkeitsdaten vor, die für die vorgeschlagene Indikation als relevant erachtet wurden. Es wurde jedoch anerkannt, dass die vorgelegte Literatur die Anwendung von Tetracyclinen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Hunden und Katzen stützt. Letzteres wurde auch von der internationalen Gesellschaft für Infektionskrankheiten bei Haustieren (ISCAID) bestätigt, die die Verwendung von Doxycyclin (in der vorgeschlagenen Dosis von 10 mg pro kg KG) als Erstlinienbehandlung bei akuten und chronischen bakteriellen Infektionen der oberen Atemwege von Katzen und Hunden empfiehlt (Lappin *et al.* 2017)¹².

Obwohl die vorgelegten Wirksamkeitsdaten als begrenzt erachtet wurden, war der CVMP der Auffassung, dass im Rahmen einer Befassung gemäß Artikel 34 eine Indikation auf der Grundlage der allgemeinen medizinischen Verwendung zusammen mit fehlenden Beweisen für ein Risiko, wie etwa neuen Pharmakovigilanzinformationen zum Verdacht auf ein mutmaßliches Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit, beibehalten werden kann. Ronaxan wurde zur Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Katzen und Hunden in allen Mitgliedstaaten zugelassen, in denen Ronaxan mit einer gemeldeten weltweiten Rate eines mutmaßlichen Ausbleibens der erwarteten Wirksamkeit von 0,02 betroffenen Tieren pro 10 000 behandelte Tiere auf der Grundlage von Pharmakovigilanzdaten zwischen dem 1. Januar 1999 und dem 31. Oktober 2020 zugelassen ist. Des Weiteren wurde anerkannt, dass Doxycyclin in der vorgeschlagenen Dosierung in internationalen Leitlinien zum Einsatz antimikrobieller Mittel als Erstlinientherapie von Atemwegsinfektionen bei Hunden und Katzen empfohlen wird (Lappin *et al.* 2017)¹². Auf dieser Grundlage wurde geschlossen, dass die Indikation zur Behandlung von Atemwegsinfektionen für beide Zieltierarten akzeptiert werden könnte.

Die vom MAH vorgeschlagene harmonisierte Indikation wurde jedoch aus folgenden Gründen nicht als vollständig angemessen erachtet:

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.

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.

Weder die Indikation infektiöser Atemwegserkrankungskomplex beim Hund (CIRDC) noch Bronchitis wurden in eine der national zugelassenen SPC aufgenommen. Diese Ergänzungen konnten nicht akzeptiert werden, da der Zweck eines Verfahrens nach Artikel 34 darin besteht, die Unterschiede zwischen den Produktinformationen in den verschiedenen Mitgliedstaaten zu harmonisieren, und es daher nicht möglich ist, neue Indikationen hinzuzufügen, die zuvor in keinem Mitgliedstaat zugelassen waren.

Die vorgeschlagene harmonisierte Indikation schloss akute und chronische Infektionen der oberen Atemwege ein. Da in den meisten national genehmigten SPC kein Unterschied zwischen akuten und chronischen Infektionen gemacht wurde, wurde der Vorschlag, die Indikation zu erweitern, um akute und chronische Atemwegsinfektionen besonders zu berücksichtigen, nicht für angemessen erachtet.

Angesichts der Tatsache, dass eine Indikation gegen *Pasteurella* spp. vorgeschlagen wurde, wurde eine gesonderte Indikation gegen *P. multocida* nicht für notwendig erachtet.

Die vorgeschlagene Streichung von Infektionen der unteren Atemwege wurde als fragwürdig erachtet, da eine antimikrobielle Behandlung von Atemwegsinfektionen häufig nur angezeigt ist, wenn die Infektion die unteren Atemwege betrifft.

Auf Grundlage des oben Gesagten einigte sich der CVMP auf die folgende Indikation für beide Zieltierarten in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC): „Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch Doxycyclin-empfindliche *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp.“

Indikation Hautinfektionen

Für Hunde wurde folgende Indikation vorgeschlagen: „Zur Behandlung von akuten und subakuten oberflächlichen Hautinfektionen, einschließlich eitriger Dermatitis, im Zusammenhang mit *Staphylococcus* spp.“

Für Katzen wurde folgende Indikation vorgeschlagen: „Zur Behandlung akuter und subakuter oberflächlicher Hautinfektionen, einschließlich eitriger Dermatitis, im Zusammenhang mit *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp.“

Zur Stützung der vorgeschlagenen Indikationen für Hautinfektionen verwies der MAH auf die MHK-Daten zu Doxycyclin für die Zielpathogene, PK/PD-Daten und klinische Daten, die in den ersten Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen und in der veröffentlichten Literatur vorgelegt wurden.

Die Daten zur Empfindlichkeit stammen hauptsächlich aus der von der CEESA-Gruppe durchgeführten Studie Compath III, die Daten von bis zu 12 europäischen Ländern enthielt, aber auch aus französischen Überwachungsprogrammen (Resapath-Berichte 2013-2018)².

Für Staphylokokken bei Hunden hat das Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) die klinischen Grenzkonzentrationen für Doxycyclin bei Haut- und Weichteilinfektionen, die durch *Staphylococcus pseudintermedius* verursacht werden, wie folgt festgelegt: $\leq 0,125$ µg/ml für empfindlich, 0,25 für intermediär und $\geq 0,5$ für resistent. Basierend auf diesen Grenzkonzentrationen wurden 40,5 % der in der Compath III-Studie (n=440) vorgestellten Isolate der *S. intermedius*-Gruppe als resistent erachtet. Das hohe Resistenzniveau wurde auch durch veröffentlichte Daten aus Frankreich (Ganiere *et al.* 2005)¹³ und aus Dänemark (Maaland *et al.*

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.

2013)¹⁴ bestätigt: der resistente Anteil belief sich für *S. pseudintermedius* bei Hunden auf 46 % (insgesamt n=50) bzw. auf etwa 40 % (insgesamt n=93) (Daten auf Grundlage von Isolaten, die zwischen 2002 und 2012 gewonnen worden waren). Nach den Daten von Resapath für *S. pseudintermedius* aus Haut- und Weichteilinfektionen bei Hunden sank der Anteil der als empfindlich eingestuften Stämme von 90 % (n=58) im Jahr 2017 auf 60 % (n=62) im Jahr 2018.

Für Katzen waren die MHK für *P. multocida* und *Pasteurella* spp. bei Hautinfektionen ähnlich denen, die für Atemwegsinfektionen gemeldet wurden (MHK₅₀=0,12 µg/ml und MHK₉₀=0,25 µg/ml). Die für Staphylokokken gemeldeten MHK₅₀ und MHK₉₀ betrugen 0,06 µg/ml und 0,5 µg/ml für *S. aureus* (n=48), 0,06 µg/ml und 0,25 µg/ml für *S. felis* (n=33) und für koagulasenegative Staphylokokken (n=44) sowie 0,06 µg/ml und 4 µg/ml für die *S. intermedius*-Gruppe (n=24). Für Katzen sind keine Grenzkonzentrationen verfügbar, aber basierend auf der vorgelegten PK/PD-Analyse würde die empfohlene Dosierung eine Behandlung von Zielbakterien mit einer MHK < 0,03 µg/ml bei Katzen ermöglichen. Bei Anwendung dieses Grenzwertes wurde die Wirksamkeit der Behandlung bei Katzen nicht belegt.

Die klinischen Studien, die für Ronaxan als Teil der ersten Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt wurden, umfassten 43 Hunde, die wegen Pyodermie oder „Pseudopyodermie“ behandelt wurden, sowie 22 Hunde und 10 Katzen, die wegen Abszessen, Fisteln oder infizierter Wunden behandelt wurden. Die Behandlungsdauer lag zwischen 5 und 20 Tagen. Die Ansprechrate betrug 56 % für Pyodermie und 69 % für Abszesse, Fisteln oder infizierte Wunden. Die aus diesen Studien gewonnene Unterstützung für die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Indikationen wurde aufgrund von Mängeln des Studiendesigns als sehr begrenzt erachtet (Fehlen einer Kontrollgruppe, unzureichend beschriebene (r) Einbeziehung/Ausschluss von Studientieren und Wirksamkeitsendpunkten, Fehlen einer bakteriologischen Diagnose und uneinheitliche Behandlungsdauer). Darüber hinaus wurden keine Katzen mit Pyodermie aufgenommen, und die Ansprechrate auf die Behandlung der Pyodermie bei Hunden wurde als niedrig eingestuft.

Der MAH verwies auch auf die veröffentlichte Literatur, aber keine der vier zitierten Quellen legte klinische Wirksamkeitsdaten vor, die für die vorgeschlagene Indikation relevant sind. Es wurde außerdem festgestellt, dass die ISCAID-Leitlinien für die oberflächliche bakterielle Follikulitis bei Hunden (Hillier *et al.* 2014)¹⁵ Doxycyclin nicht als Erstlinientherapie, sondern als Zweitlinientherapie empfehlen. Darüber hinaus ist die in den oben genannten Leitlinien empfohlene Behandlungsdauer bei oberflächlicher Pyodermie bei Hunden wesentlich länger als die für Ronaxan zugelassene Behandlungsdauer bei Hautinfektionen (d. h. 21 Tage im Vergleich zu 5-10 Tagen).

Ronaxan war in den meisten Mitgliedstaaten, in denen das Tierarzneimittel zugelassen ist, nicht zur Behandlung von Hautinfektionen zugelassen. Für Hunde zeigten Empfindlichkeitsdaten, dass Doxycyclinresistenz beim wichtigsten Zielerreger häufig (40,5 % für die *S. pseudintermedius*-Gruppe) und in Europa weit verbreitet ist. Klinische Daten zur Unterstützung der Wirksamkeit für die vorgeschlagene Indikation zur Anwendung waren knapp, und darüber hinaus war unklar, ob die zugelassene Behandlungsdauer ausreichend sein würde. Bei Katzen wurde die vorgeschlagene Hautindikation durch die vorgelegten PK/PD-Daten nicht gestützt, und es fehlten klinische Daten, die für die vorgeschlagene Indikation relevant waren. Die Wirksamkeit von Ronaxan bei dem vorgeschlagenen Dosierungsschema für die vorgeschlagene Indikation bei Hunden und Katzen wurde als unzureichend belegt erachtet, was angesichts des Risikos einer Resistenzentwicklung als für ein antimikrobielles Mittel besonders bedenklich angesehen wurde. Auf dieser Grundlage war der CVMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die vorgeschlagenen

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.

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.

Hautindikationen bei Hunden und Katzen negativ ist und diese Anwendungsgebiete entfallen sollten.

Indikation Ehrlichiose

Die Behandlung einer vektorübertragenen Erkrankung, die mit *Ehrlichia canis* assoziiert ist, wurde in einer Reihe von Mitgliedstaaten zugelassen; Grundlage der Genehmigung waren Daten aus der Literatur.

Zur Stützung der Indikation für die Behandlung der vektorübertragenen Erkrankung im Zusammenhang mit *E. canis* bei Hunden verwies der MAH auf Wirksamkeitsdaten aus der veröffentlichten Literatur, die sowohl experimentelle als auch natürliche Infektionen umfassten. Acht Berichte lagen für Hunde vor, die experimentell mit *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23} infiziert worden waren. Die Gruppengrößen waren im Allgemeinen klein und die Behandlungsschemata variierten zwischen den Studien. In nur zwei der Berichte wurde die für die Behandlung mit Doxycyclin vorgeschlagene Dosierung angewendet. In diesen beiden Studien wurden 8 von 10 Hunden bzw. 4 von 5 Hunden geheilt (wie durch negative Ergebnisse von Analysen per Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bestätigt wurde). In den übrigen Studien wurde Doxycyclin in niedrigeren Dosen, aufgeteilt in zwei Tagesdosen oder in kürzerer Behandlungsdauer verabreicht. In diese experimentellen Studien wurden keine Kontrollgruppen aufgenommen.

Aufgrund der Mängel im Studiendesign und in der Berichterstattung wurden diese experimentellen Studien nur für die vorgeschlagene Indikation der Behandlung einer vektorübertragenen Erkrankung im Zusammenhang mit *E. canis* bei Hunden als unterstützend erachtet. Dennoch schienen Hunde mit klinischen Anzeichen einer caninen monozytären Ehrlichiose (CME) in diesen experimentellen Studien innerhalb weniger Tage nach Beginn der Behandlung mit Doxycyclin eine klinische Besserung zu zeigen.

Es wurden vier Berichte über Studien mit natürlich infizierten Hunden vorgelegt. In einer dieser Studien (Breitschwerdt *et al.* 1998b)²⁴ schien die Behandlung mit Doxycyclin die vier mit *E. canis* infizierten Hunde zu heilen (bestätigt durch negative PCR). Ein Hund war jedoch nach 6-monatiger Nachbeobachtung erneut PCR-positiv, und eine Reinfektion konnte nicht ausgeschlossen werden. Die Hunde in dieser Studie schienen klinisch auf die Behandlung anzusprechen.

In einer anderen Studie (Sainz *et al.* 2000)²⁵ erfolgte die Diagnose auf serologischer Grundlage; dies wurde als Mangel dieser Studie erachtet, da die Diagnose nicht durch PCR bestätigt wurde, und *Ehrlichia* spp. bekanntermaßen eine Kreuzreaktivität im Bereich der Serologie zeigen. Infektionen mit anderen Spezies als *E. canis* konnten daher nicht ausgeschlossen werden. 32 der 93 Hunde wurden in der vorgeschlagenen Dosierung mit Doxycyclin behandelt. Hunde mit

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.

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.

unspezifischen Symptomen zeigten in der Regel innerhalb kurzer Zeit Besserung (d. h. 1–2 Tage) und die Thrombozytenzahl normalisierte sich. Es wurden keine Daten zur Elimination von *E. canis* vorgelegt.

Die dritte Studie (Van der Krogt 2010)²⁶ umfasste 50 Hunde mit Verdacht auf eine Infektion mit *E. canis* von der Insel Curacao. Die Diagnose beruhte auf klinischen Anzeichen, Hämatologie und/oder einem Schnelltest auf Immunglobulin G-Antikörper. Somit wurde nicht bei allen aufgeführten Fällen bestätigt, dass tatsächlich eine Infektion mit *E. canis* vorlag. Die Hunde wurden ein bis drei Wochen lang mit Doxycyclin (5-10 mg pro kg KG und Tag) behandelt. Wegen Ungenauigkeiten bei der Diagnose und den Behandlungsdauern konnten in Bezug auf das Ergebnis keine definitiven Schlussfolgerungen aus dieser Studie gezogen werden (es waren nur sehr wenige Hunde für Folgeanalysen verfügbar).

Der vierte Bericht (Villaescusa *et al.* 2015)²⁷ schloss 20 Hunde mit CME ein, die sich natürlich mit *E. canis* infiziert hatten. Die Diagnose beruhte auf klinischen Anzeichen und Serologie oder PCR. Die Hunde wurden entsprechend der vorgeschlagenen Dosierung behandelt und die meisten behandelten Hunde erholten sich klinisch.

Insgesamt lieferten die vom MAH zitierten Literaturdaten eine begrenzte Unterstützung für die vorgeschlagene Indikation *E. canis* bei Hunden. Es fehlten relevante Empfindlichkeitsdaten, und es gab keine kontrollierten klinischen Studien zur Unterstützung der Indikation. Es waren einige Fallreihen verfügbar, die auf eine klinische Verbesserung bei Hunden mit akuter oder subklinischer CME hindeuten, die mit Doxycyclin in der vorgeschlagenen Dosis behandelt wurden. Der CVMP räumte jedoch ein, dass Ronaxan für die Behandlung von *E. canis*-Infektionen in mehreren Mitgliedstaaten indiziert ist, ohne Bedenken bezüglich der berichteten mangelnden Wirksamkeit. Daher gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Indikation Behandlung von durch *Ehrlichia canis* verursachte Ehrlichiose bei Hunden für die harmonisierte SPC akzeptabel ist.

Um die Indikation Behandlung von vektorübertragenen Krankheiten im Zusammenhang mit *E. canis* bei Katzen zu stützen, verwies der MAH auf Wirksamkeitsdaten aus der veröffentlichten Literatur, die aus sieben Berichten bestehen^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Bei drei der Berichte handelte es sich um Fallstudien oder kleine Fallreihen, an denen Katzen mit granulozytärer Ehrlichiose beteiligt waren, die durch *Anaplasma phagocytophilum* verursacht wurden; daher wurden sie nicht für relevant erachtet. Zwei der Berichte waren Übersichtsartikel und enthielten keine proprietären Daten. Zur Unterstützung der vorgeschlagenen Indikation blieben zwei Berichte übrig.

In der Veröffentlichung von Beaufls (1999)²⁸ wird eine Studie an 11 Katzen mit klinischen Zeichen und positiver Serologie für *E. canis* beschrieben. Sieben Katzen wurden mit Doxycyclin behandelt. Die Katzen waren nach einigen Behandlungstagen klinisch geheilt. Es ist bekannt, dass Antikörper gegen Rickettsien-Infektionen durch Immunfluoreszenz- und Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Techniken nachgewiesen werden können, aber dass *E. canis* mit anderen *Ehrlichia*-Arten kreuzreagieren kann. Die PCR wurde in dieser Studie nicht zur Bestätigung der Fälle verwendet, was als Mangel zu betrachten ist.

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.

²⁸ Beaufls 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 Björnsdóttir *et al.* (1999). Feline granulocytic ehrlichiosis - a report of a new clinical entity and characterisation of the infectious agent Journal of Small Animal Practice 40(1), 20-24.

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.

In die Publikation von Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ wurden 3 Katzen aufgenommen, die natürlicherweise mit *E. canis* (US-Stämme) infiziert waren und mit Doxycyclin behandelt wurden. Alle Katzen wiesen keine spezifischen Antikörper von *E. canis* auf, eine Infektion mit dem *E. canis*-ähnlichen Organismus wurde jedoch durch PCR bestätigt. Die Katzen wurden mit höheren als den derzeit vorgeschlagenen Dosen von Doxycyclin behandelt. Alle Katzen erhielten gleichzeitig andere Arzneimittel, einschließlich Prednisolon, die die Ergebnisse beeinflussen können. Die Katzen zeigten innerhalb weniger Tage nach Beginn der Behandlung klinische Besserung.

Die vom MAH vorgelegten Daten lieferten nur eine sehr begrenzte Unterstützung für die vorgeschlagene Indikation Behandlung einer *E. canis*-Infektion bei Katzen. Es waren keine PK- oder relevanten PD-Daten zur Stützung der Dosis und Wirksamkeit verfügbar, und es waren keine kontrollierten klinischen Studien zur Stützung der Indikation verfügbar, die sich auf sehr wenige Fallberichte stützte. Daten in nur einem Bericht, darunter 11 Katzen, stammen aus Europa, und die Diagnose in diesen Fällen erfolgte nur serologisch, weshalb eine Kreuzreaktion mit anderen *Ehrlichia* spp. nicht ausgeschlossen werden konnte. Die bakteriologische Heilung nach der Behandlung ist unsicher, aber vermutlich nicht bei allen behandelten Katzen vollständig. Aufgrund dieser Mängel kam der CVMP zu dem Schluss, dass die Indikation feline Ehrlichiose gestrichen werden sollte.

SPC, Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen

Der MAH schlug eine Liste von Gegenanzeigen vor (Überempfindlichkeit, Nieren- oder Leberinsuffizienz, Krankheiten im Zusammenhang mit Erbrechen oder Dysphagie, bekannte Photosensibilität, Anwendung bei Hunde- und Katzenwelpen vor Vollendung der Zahnschmelzbildung), die alle in die zugelassenen SPC aufgenommen wurden. Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass die Liste der Gegenanzeigen mit geringfügigen Anpassungen gemäß der neuesten QRD-Vorlage als akzeptabel erachtet wurde.

SPC, Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Der MAH schlug einen besonderen Warnhinweis bezüglich der Empfehlungen zur Behandlung von *E. canis* in SPC vor, darunter ein Hinweis auf die Notwendigkeit, schwere oder chronische Ehrlichiose über einen längeren Zeitraum als 28 Tage zu behandeln. Der Text entstammt verschiedenen Abschnitten aus zuvor genehmigten SPC und wurde vom CVMP mit geringfügigen Änderungen akzeptiert.

SPC, Abschnitt 4.5: Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die vom MAH vorgeschlagene Empfehlung, Tabletten zusammen mit Nahrung einzunehmen, um Erbrechen zu vermeiden, wurde als akzeptabel erachtet und war in den SPC der meisten Mitgliedstaaten bereits enthalten.

Ein Hinweis, dass die Anwendung von Tetracyclinen während der Zahnentwicklung zu Zahnverfärbungen führen kann, wurde als akzeptabel erachtet.

Gemäß den Empfehlungen in der CVMP-Leitlinie zur SPC für Tierarzneimittel, die antimikrobielle Stoffe enthalten (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴, wurden Warnhinweise bezüglich antimikrobieller Resistenz aufgenommen.

Der vom MAH vorgeschlagene Text für „*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die das Tierarzneimittel an Tiere verabreichende Person*“ wurde in Übereinstimmung mit der CVMP-Leitlinie zur Anwendersicherheit für Tierarzneimittel und der neuesten QRD-Vorlage überarbeitet und um Informationen über das Risiko einer Kreuzsensibilisierung und Informationen über potenzielle Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer versehentlichen Einnahme erweitert.

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

SPC, Abschnitt 4.6: Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Die relevanten Nebenwirkungen, die in den national zugelassenen SPC aufgeführt sind, wurden aufgenommen. Basierend auf Pharmakovigilanzdaten nach der Markteinführung wurde bei gastrointestinalen Nebenwirkungen eine Häufigkeit von „sehr selten“ akzeptiert. In Ermangelung von Daten aus belastbaren klinischen Studien gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass angesichts der breiten Anwendung des Tierarzneimittels seit seiner Zulassung aus Pharmakovigilanzdaten wahrscheinlich eine repräsentativere Häufigkeit verfügbar ist.

SPC, Abschnitt 4.7: Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Der MAH schlug vor, die Anwendung von Ronaxan während der Trächtigkeit und in Übereinstimmung mit zuvor genehmigten SPC nicht zu empfehlen, und dieser Vorschlag wurde vom CVMP unterstützt.

SPC, Abschnitt 4.8: Wechselwirkungen

In Bezug auf Wechselwirkungen mit Antiepileptika wurde vorgeschlagen, Carbamazepin zusätzlich zu den Barbituraten und Phenytoin aufzunehmen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass in einigen Mitgliedstaaten ein Warnhinweis in die SPC aufgenommen wurde, dass Doxycyclin die Wirkung antithrombotischer Arzneimittel verstärken könnte, da Tetracycline die Plasmaaktivität des Prothrombins dämpfen. Darüber hinaus wurde die Aufnahme einer allgemeinen Aussage, dass mehrwertige Kationen (wie Calcium, Magnesium, Aluminium und Eisen) die Resorption von Doxycyclin verringern, in die SPC vorgeschlagen, wie dies in mehreren Mitgliedstaaten bereits der Fall ist.

Zwar wurde keine wissenschaftliche Literatur vorgelegt, um die oben vorgeschlagenen Formulierungen zu begründen, doch sind die beschriebenen Wechselwirkungen in der tiermedizinischen Praxis gut bekannt. Daher schlug der CVMP vor, diese Informationen in der harmonisierten SPC zu belassen.

SPC, Abschnitt 4.9: Dosierung und Art der Anwendung

Bezüglich des Dosierungsschemas betrug der Vorschlag für alle Indikationen 10 mg pro kg KG pro Tag für Hunde und Katzen. Die vorgeschlagene Behandlungsdauer betrug bei akuten Atemwegsinfektionen 7 Tage, bei chronischen Atemwegsinfektionen 10 Tage, bei Hautinfektionen 21 Tage und bei Ehrlichiose 28 Tage.

Zur Stützung der vorgeschlagenen Dosierung verwies der MAH auf die PK/PD-Eigenschaften von Doxycyclin gemäß den ursprünglichen Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, auf eine neue PK/PD-Analyse sowie auf die veröffentlichte Literatur.

Die neue PK/PD-Analyse des MAH basiert auf einer Dosis von 10 mg pro kg KG pro Tag und zeigte, dass eine MHK von 0,125 µg/ml für Hunde und 0,03 µg/ml für Katzen zu einer Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung von mindestens 90 % führte.

Für Hunde lieferte die PK/PD-Analyse eine gewisse Unterstützung für die Wirksamkeit der Dosis von 10 mg pro kg KG, obwohl es Hinweise gab, dass eine höhere Dosis vorzuziehen sein könnte, da der Grenzwert von 0,125 µg/ml nicht die gesamte Wildtyp-Population für die Zielpathogene abdeckte. Allerdings wurde darauf hingewiesen, dass dies auch für die höhere Dosis von 20 mg pro kg KG galt, die in zwei Mitgliedstaaten zugelassen war. Bei Katzen stützte die PK/PD-Analyse die Dosis von 10 mg pro kg KG nicht, da die Proteinbindung bei Katzen im Vergleich zu Hunden stärker war. Darüber hinaus weisen die meisten Zielpathogene bei der höheren Dosis von 20 mg pro kg KG MHK-Werte auf, die über dem PK/PD-Grenzwert liegen (0,06 µg/ml bei der Dosis von 20 mg/kg).

Die Erstanträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen enthielten keine klinischen Dosierungsstudien. Die Dosis von 10 mg pro kg KG und Tag wurde in den ursprünglichen klinischen

Studien zur Behandlung von Atemwegs- und Hautinfektionen angewendet, aus diesen Studien konnten jedoch aufgrund von Mängeln im Studiendesign keine zuverlässigen Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit gezogen werden. Die Fallreihen, die zur Unterstützung der Wirksamkeit gegen Ehrlichiose bei Hunden vorgelegt wurden, sprachen jedoch in gewissem Grade für die Dosis von 10 mg pro kg KG und Tag. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass in internationalen konsensbasierten Leitlinien zur Behandlung von Atemwegsinfektionen eine Dosis von 10 mg pro kg KG pro Tag empfohlen wird (Lappin *et al.* 2017)¹².

Abschließend lässt sich sagen, dass die PK/PD-Analyse eine gewisse Unterstützung für die Dosis von 10 mg pro kg KG pro Tag bei Hunden bietet, nicht jedoch bei Katzen. Eine Erhöhung der Dosis auf 20 mg pro kg KG würde den Anteil an Bakterienisolaten, die als Doxycyclin-empfindlich gelten, bei Hunden und Katzen nicht wesentlich erhöhen, und es bestünde das Risiko, dass eine erhöhte Dosis zu einer reduzierten gastrointestinalen Toleranz gegenüber dem Tierarzneimittel führen könnte (Savadelis *et al.* 2018)³⁵. Auf dieser Grundlage und aufgrund der Tatsache, dass die Dosis von 10 mg pro kg KG und Tag in den meisten Mitgliedstaaten, in denen sie seit Jahren bei Hunden und Katzen angewendet wird, ohne Bedenken hinsichtlich Berichten über mangelnde Wirksamkeit zugelassen ist, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Dosis von 10 mg pro kg KG zur Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Hunden und Katzen sowie Ehrlichiose bei Hunden akzeptiert werden kann.

In Bezug auf die Behandlungsdauer wurde es nicht als angemessen erachtet, die Indikation Atemwege zu erweitern, um akute und chronische Atemwegsinfektionen spezifisch zu identifizieren, weshalb der CVMP zu dem Schluss kam, dass separate Dosierungsempfehlungen für akute und chronische Infektionen nicht akzeptiert werden. Auf der Grundlage der derzeit zugelassenen Behandlungsdauer gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass als Behandlungsdauer für Atemwegsinfektionen bei Hunden und Katzen 5-10 Tage angegeben werden sollte. Diese Behandlungsdauer würde auch eine klinische Beurteilung durch den Tierarzt ermöglichen, ohne eine möglicherweise nicht erforderliche längere Behandlungsdauer zu fordern.

Für Hautinfektionen schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter Bezugnahme auf die Empfehlungen des ISCAID (Hillier *et al.* 2014)¹⁵ eine Behandlungsdauer von 21 Tagen vor. Dies war eine neue Behandlungsdauer, die in keiner der derzeit zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels enthalten war und daher in diesem Verfahren nicht akzeptiert werden konnte. Der CVMP gelangte jedoch zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Indikation Hautinfektionen bei Katzen und Hunden negativ ist und jegliche Bezugnahme auf diese Indikation in der Produktinformation zu unterlassen ist.

Für die Behandlung von *E. canis* bei Hunden wurde die vorgeschlagene Behandlungsdauer von 28 Tagen, wie sie zuvor in mehreren Mitgliedstaaten genehmigt wurde, vom CVMP als akzeptabel erachtet. Obwohl in den vorgelegten klinischen Daten Mängel festgestellt werden konnten, kam der CVMP zu dem Schluss, dass aus den vorgelegten Studien eine angemessene Unterstützung für diese Behandlungsdauer gewonnen werden konnte.

SPC, Abschnitt 4.10: Überdosierung

Der vom MAH für Abschnitt 4.10 der SPC vorgeschlagene Text wurde in der harmonisierten Fassung der SPC für Ronaxan-Tabletten aus den SPC in allen Mitgliedstaaten, in denen Ronaxan zugelassen ist, zusammengeführt. Die Daten stammen aus den in den Erstanträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen enthaltenen Unbedenklichkeitsstudien für die Zieltiere. Der CVMP hielt den Wortlaut mit geringfügigen Änderungen für akzeptabel.

SPC, Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften

³⁵ Savadelis MD, Day KM, Bradner JL, Wolstenholme AJ, Dzimiński 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.

Der für diesen Abschnitt vorgeschlagene Text wurde gemäß der CVMP-Leitlinie zu SPC für antimikrobielle Stoffe enthaltende Tierarzneimittel (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴ aktualisiert. Es wurden geeignete Informationen über die Molekulargenetik erworbener Resistenzen und Empfindlichkeitsdaten für Zielbakterien aufgenommen. Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass der vorgeschlagene Text mit Änderungen akzeptabel ist (d. h. Hinzufügung von Informationen darüber, wann die Empfindlichkeitsdaten erhoben wurden, Löschung von Empfindlichkeitsdaten für Zielpathogene, die nicht mehr in den Indikationen enthalten sind, Löschung der Aussage, dass keine Koresistenz festgestellt wurde, und Löschung des Verweises auf PK/PD-Grenzwerte, da diese Informationen für den verschreibenden Arzt als schwer zu interpretieren angesehen wurden).

SPC, Abschnitt 5.2: Pharmakokinetik

Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass der vom MAH vorgeschlagene Text für diesen Abschnitt in Bezug auf Resorption, Verteilung und Ausscheidung mit Änderungen als akzeptabel erachtet wurde.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Diese Nutzen-Risiko-Bewertung wird im Zusammenhang mit Artikel 34 der Richtlinie 2001/82/EG durchgeführt, nach dem die Zulassungsbedingungen für das Tierarzneimittel Ronaxan und zugehörige Bezeichnungen innerhalb der EU harmonisiert werden sollen. Die Befassung führt zu einer vollständigen Harmonisierung der Produktinformationen. Diese Bewertung konzentriert sich auf Aspekte im Zusammenhang mit der Harmonisierung, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen können.

Ronaxan sind Tabletten, die 20 mg, 100 mg oder 250 mg Doxycyclinhyclat als Wirkstoff enthalten. Doxycyclin gehört zur Tetracyclinfamilie und ist gegen eine Vielzahl grampositiver und gramnegativer Erreger wirksam.

Bewertung des Nutzens

Die folgenden Indikationen für Ronaxan können auf Grundlage der vorgelegten Daten gestützt werden:

Hunde:

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen, einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch Doxycyclin-empfindliche *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp.

Zur Behandlung der durch *Ehrlichia canis* verursachten Ehrlichiose bei Hunden.

Katzen:

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen, einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch Doxycyclin-empfindliche *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp.

Zur Stützung der Indikation Behandlung von Atemwegsinfektionen legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Kombination aus *In-vitro*-Empfindlichkeitsdaten, pharmakokinetischen Daten, einem PK/PD-Modellierungsansatz, klinischen Wirksamkeitsdaten aus dem Erstantrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ronaxan und Begründungen aus der Literatur vor.

Die Indikation Behandlung der Ehrlichiose bei Hunden wurde durch veröffentlichte Wirksamkeitsdaten gestützt.

Das Dosierungsschema wurde durch einen PK/PD-Ansatz gestützt, einschließlich aktueller Empfindlichkeitsdaten für die Zielbakterien und/oder Begründungen aus der Literatur.

Risikobewertung

Die empfohlenen Dosierungsschemata wurden nicht über das bereits Genehmigte hinaus erhöht und die Indikationen wurden nicht über die bereits zugelassenen ausgeweitet. Daher ergaben sich bei der Bewertung der Sicherheit für die Zieltierarten, des Risikos für die Umwelt und der Anwendersicherheit keine neuen Aspekte.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Die harmonisierte Produktinformation zu Ronaxan enthält die Informationen, die erforderlich sind, um eine sichere und wirksame Anwendung des Produkts bei den Zieltierarten zu gewährleisten.

Die in der Produktinformation vorgeschlagenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen werden als angemessen angesehen, um die Produktsicherheit für Zieltierarten und Anwender sicherzustellen.

Die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren wurden ergänzt, um die aktuellen Empfehlungen zu Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf Risiken im Zusammenhang mit Antibiotikaresistenzen zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurden die Informationen zu Resistenz- und Empfindlichkeitsdaten für Zielbakterien gemäß der CVMP-Leitlinie zur SPC für antimikrobielle Stoffe enthaltende Tierarzneimittel (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴ aktualisiert.

In den Abschnitt 4.6 der SPC wurde ein Hinweis aufgenommen, dass die Anwendung von Tetracyclinen während der Zahnentwicklung zu Zahnverfärbungen führen kann, und in den Abschnitt 4.3 der SPC wurde eine Gegenanzeige aufgenommen, wonach das Arzneimittel nicht bei Hunde- und Katzenwelpen angewendet werden darf, bevor die Zahnschmelz-Bildung abgeschlossen ist.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Es wurden Daten vorgelegt, die belegen, dass Ronaxan bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Hunden und Katzen sowie von Ehrlichiose bei Hunden wirksam ist. Die Resistenzlage bei den für die respiratorische Indikation aufgeführten Zielpathogene wurde als positiv erachtet.

Es wurden keine Daten vorgelegt, die in Frage stellen könnten, ob Ronaxan von den Zieltieren gut vertragen wird und ein Risiko für Anwender und Umwelt darstellt, wenn es wie empfohlen angewendet wird. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen wurden in die Produktinformationen aufgenommen.

Nach Abwägung der Gründe für diese Befassung und der Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand der Verweisung war nach Auffassung des CVMP die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

- Der CVMP berücksichtigte die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage und prüfte sämtliche eingereichten Daten.

Der CVMP empfahl die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ronaxan und zugehörige Bezeichnungen gemäß Anhang I, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III aufgeführt sind.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 20 mg Tabletten für Hunde und Katzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 20 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Hellgelbe bis gelbe, bikonvexe, runde, gekerbte Tabletten.

Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Hunde und Katzen.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Hunde

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

Für die Behandlung der Ehrlichiose des Hundes, verursacht durch *Ehrlichia canis*.

Katzen

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Tieren mit Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nicht anwenden bei Tieren mit Erkrankungen, die mit Erbrechen oder Dysphagie einhergehen (siehe auch Abschnitt 4.6).

Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Photosensibilität (siehe auch Abschnitt 4.6).

Nicht anwenden bei Hunde- und Katzenwelpen vor Abschluss der Zahnschmelzbildung.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Ehrlichia canis-Infektion: Die Behandlung sollte beim Auftreten klinischer Symptome eingeleitet werden. Eine vollständige Eradikation der Krankheitserreger wird nicht immer erreicht, aber eine Behandlung über 28 Tage führt im Allgemeinen zu einem Abklingen der klinischen Symptome und zu

einer Abnahme der Erregerlast. Eine längere Behandlungsdauer, basierend auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verantwortlichen Tierarzt, kann insbesondere bei schwerer oder chronischer Ehrlichiose erforderlich sein. Alle behandelten Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, auch nach einer klinischen Heilung.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu vermeiden und die Wahrscheinlichkeit einer Reizung der Speiseröhre zu verringern.

Das Tierarzneimittel sollte jungen Tieren mit Vorsicht verabreicht werden, da die Klasse der Tetracycline bei Verabreichung während der Zahnentwicklung eine bleibende Verfärbung der Zähne verursachen kann. Allerdings geht aus der humanmedizinischen Literatur hervor, dass Doxycyclin aufgrund seiner verminderten Fähigkeit, Kalziumkomplexe zu bilden, seltener solche Auffälligkeiten verursacht als andere Tetracycline.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Zielerreger basieren. Ist dies nicht möglich, sollte sich die Therapie auf epidemiologische Informationen und Erkenntnisse über die Empfindlichkeit der Zielerreger auf lokaler/regionaler Ebene stützen.

Eine von den Anweisungen in dieser Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Doxycyclin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Tetracyclinen aufgrund potentieller Kreuzresistenz reduzieren. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte gemäß den offiziellen nationalen und regionalen Richtlinien für Antibiotika erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin oder andere Tetracycline sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden und bei der Handhabung des Tierarzneimittels eine Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, tragen.

Bei Hautreizungen ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann zu unerwünschten Reaktionen, wie Erbrechen, führen. Um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden, sollten die Blisterpackungen in den Umkarton zurück gelegt und an einem sicheren Ort aufbewahrt werden. Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen, Übelkeit, Speichelfluss, Speiseröhrenentzündung und Durchfall wurden sehr selten in Spontanberichten berichtet.

Photosensibilität und Photodermatitis können im Anschluss an eine Tetracyclinbehandlung nach Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder ultraviolettem Licht auftreten. (Siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Anwendung eines Tetracyclins während der Phase der Zahnentwicklung kann zu Zahnverfärbung führen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen von Doxycyclin. Da jedoch keine Informationen für die Zieltierarten vorliegen, wird die Anwendung während der Trächtigkeit nicht empfohlen. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Tierarzt.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Doxycyclin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Antibiotika, insbesondere bakteriziden Medikamenten wie β -Lactamen, angewendet werden. Es können Kreuzresistenzen gegen Tetracycline auftreten. Die Halbwertszeit von Doxycyclin wird durch gleichzeitige Verabreichung von Barbituraten, Phenytoin und Carbamazepin verringert.

Unter gerinnungshemmender Therapie kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da Tetracycline die Plasmaaktivität von Prothrombin herabsetzen.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Absorptionsmitteln, Antazida und Präparaten, die mehrwertige Kationen enthalten, sollte vermieden werden, da sie die Verfügbarkeit von Doxycyclin reduzieren.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Eingeben.

Die Dosierung beträgt 10 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht pro Tag entsprechend einer Tablette pro 2 kg Körpergewicht. Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Über- oder Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich bestimmt werden. Um die Dosierung anzupassen, können die Tabletten in zwei gleiche Stücke geteilt werden. Die Dosis kann auf zwei tägliche Gaben verteilt werden. Die Dauer der Behandlung kann, abhängig vom klinischen Ansprechen, nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Tierarzt angepasst werden.

Erkrankung	Dosierungsschema	Dauer der Behandlung
Infektion der Atemwege	10 mg/kg pro Tag	5–10 Tage
Ehrlichiose des Hundes	10 mg/kg pro Tag	28 Tage

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Erbrechen kann bei Hunden beim Fünffachen der empfohlenen Dosis auftreten. Erhöhte Werte von ALT, GGT, ALP und Gesamtbilirubin wurden bei Hunden bei fünffacher Überdosierung berichtet.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Tetracycline.
ATCvet-Code: QJ01AA02.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Doxycyclin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline, das gegen eine große Anzahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien, einschließlich aerober und anaerober Spezies, wirksam ist.

Doxycyclin hemmt die bakterielle Proteinsynthese durch Bindung an die 30S-Untereinheiten der Ribosomen. Dadurch wird die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die Bindungsstelle am mRNA-Ribosomenkomplex beeinträchtigt und die Kopplung von Aminosäuren an die wachsenden Peptidketten verhindert; Doxycyclin hat eine überwiegend bakteriostatische Wirkung.

Das Eindringen von Doxycyclin in die Bakterienzelle erfolgt sowohl durch aktiven Transport als auch durch passive Diffusion.

Die wichtigsten Mechanismen der erworbenen Resistenz gegen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse sind aktiver Efflux und ribosomaler Schutz. Ein dritter Mechanismus ist der enzymatische Abbau. Träger der resistenzvermittelnden Gene können Plasmide oder Transposons sein, zum Beispiel *tet(M)*, *tet(O)* und *tet(B)*, die sowohl in Gram-positiven wie Gram-negativen Bakterien einschließlich klinischen Isolaten gefunden werden.

Kreuzresistenzen zu anderen Tetracyclinen sind häufig, jedoch abhängig von den Mechanismen, die die Resistenz übertragen. Aufgrund der höheren Fettlöslichkeit und der besseren Fähigkeit, Zellmembranen zu passieren (im Vergleich zu Tetracyclin), wirkt Doxycyclin auch bis zu einem gewissen Grad gegen Mikroorganismen, die eine auf Efflux-Pumpen beruhende erworbene Resistenz gegen Tetracycline aufweisen. Jedoch wird Kreuzresistenz gegen Doxycyclin auch vermittelt ribosomaler Schutzproteine übertragen.

Die folgenden MHK-Werte für die Zielbakterien wurden zwischen 2017 und 2018 im Rahmen laufender europäischer Überwachungsstudien erfasst:

Bakterieller Erreger	Herkunft (Anzahl der getesteten Stämme)	MHK ₅₀ (µg/ml)	MHK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – Atemwege (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Katze – Atemwege (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – Atemwege (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Katze – Atemwege (77)	0,12	0,25

Zur Antibiotika-Empfindlichkeit von *Ehrlichia canis* liegen nur begrenzt Daten vor.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Resorption

Nach oraler Verabreichung hat Doxycyclin bei Hunden eine Bioverfügbarkeit von 45 % und von 48 % bei Katzen. Die maximalen Konzentrationen von 4,5 µg/ml (Hunde) und 3,8 µg/ml (Katzen) werden innerhalb von 3 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht, was dafür spricht, dass Doxycyclin rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird.

Verteilung

Doxycyclin verteilt sich aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften im gesamten Organismus, da es gut fettlöslich ist. Das Verteilungsvolumen beträgt 1,72 l/kg bei Hunden und 0,9 l/kg bei Katzen, was dafür spricht, dass Doxycyclin aus dem Blut in das Gewebe diffundiert. Die Proteinbindung bei Hunden wird in der Literatur mit 91,75 % ± 0,63 und 91,4 % angegeben. Bei Katzen berichtet eine Publikation über eine Proteinbindung von 98,35 % (+/-0,24).

Die Konzentrationen in Geweben, mit Ausnahme der Haut, sind generell höher als die Plasmaspiegel; dies gilt auch für die Ausscheidungsorgane (Leber, Niere und Darm) und die Lunge.

Elimination

Nach einmaliger Gabe beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) bei Hunden 7,84 Stunden bzw. 5,82 Stunden bei Katzen. Die Ausscheidung erfolgt in unveränderter aktiver Form (90 %) über die Fäzes (ca. 75 %), über den Urin (ca. 25 %) und zu weniger als 5 % über die Gallenwege.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Blisterpackungen (Polyvinylchlorid-Acetylchlorid-Komplex und Aluminiumfolie) zu 10 Tabletten verpackt in einer Faltschachtel.

Faltschachtel mit 2 Blisterpackungen zu 10 Tabletten

Faltschachtel mit 5 Blisterpackungen zu 10 Tabletten

Faltschachtel mit 10 Blisterpackungen zu 10 Tabletten

Faltschachtel mit 50 Blisterpackungen zu 10 Tabletten

Faltschachtel mit 100 Blisterpackungen zu 10 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

National auszufüllen.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

National auszufüllen.

10. STAND DER INFORMATION

National auszufüllen.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 2 x 10 Tabletten, 5 x 10 Tabletten, 10 x 10 Tabletten, 50 x 10 Tabletten und 100 x 10 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 20 mg Tabletten für Hunde und Katzen
Doxycyclinhyclat

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält:
Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 20 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

2 x 10 Tabletten
5 x 10 Tabletten
10 x 10 Tabletten
50 x 10 Tabletten
100 x 10 Tabletten

5. ZIELTIERARTEN

Hunde und Katzen

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.
Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT(EN)

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

10. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Nicht über 25 °C lagern.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National auszufüllen

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

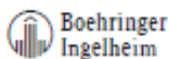
MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung zu 10 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 20 mg Tabletten für Hunde und Katzen
Doxycyclinhyclat

2. ZULASSUNGSINHABER



3. VERFALLSDATUM

EXP {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

5. VERMERK „FÜR TIERE“

Für Tiere.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION:
<Phantasiebezeichnung> 20 mg Tabletten für Hunde und Katzen

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:
National auszufüllen.

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Frankreich

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 20 mg Tabletten für Hunde und Katzen
Doxycyclinhyclat

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Jede Tablette enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 20 mg

Hellgelbe bis gelbe, bikonvexe, runde, gekerbte Tabletten.
Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Hunde

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

Für die Behandlung der Ehrlichiose des Hundes (durch Zecken übertragene Erkrankung), verursacht durch *Ehrlichia canis*.

Katzen

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Nicht anwenden bei Tieren mit Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nicht anwenden bei Tieren mit Erkrankungen, die mit Erbrechen oder Dysphagie (Schluckbeschwerden) einhergehen (siehe auch Abschnitt „Nebenwirkungen“).
Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Photosensibilität (siehe auch Abschnitt „Nebenwirkungen“).
Nicht anwenden bei Hunde- und Katzenwelpen vor Abschluss der Zahnschmelzbildung.

6. NEBENWIRKUNGEN

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen, Nausea (Hinweise auf mögliche Übelkeit beim Tier), Salivation (Speichelfluss), Oesophagitis (Speiseröhrentzündung) und Durchfall wurden sehr selten in Spontanberichten berichtet.

Photosensibilität und Photodermatitis (Hautreizungen) können im Anschluss an eine Tetracyclinbehandlung nach Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder ultraviolettem Licht auftreten. (siehe auch Abschnitt „Gegenanzeigen“).

Die Anwendung eines Tetracyclins während der Phase der Zahnentwicklung kann zu Zahnverfärbung führen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt mit.

7. ZIELTIERARTEN

Hunde und Katzen.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART DER UND HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Eingeben.

Die Dosierung beträgt 10 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht pro Tag entsprechend einer Tablette pro 2 kg Körpergewicht. Um die Dosierung anzupassen, können die Tabletten in zwei gleiche Stücke geteilt werden. Die Dosis kann auf zwei tägliche Gaben verteilt werden. Die Dauer der Behandlung kann, abhängig vom klinischen Ansprechen, nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Tierarzt angepasst werden.

Erkrankung	Dosierungsschema	Dauer der Behandlung
Infektion der Atemwege	10 mg/kg pro Tag	5–10 Tage
Ehrlichiose des Hundes	10 mg/kg pro Tag	28 Tage

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Über- oder Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich bestimmt werden. Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu meiden.

10. WARTEZEIT(EN)

Nicht zutreffend.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Karton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Für den Tierarzt

Ehrlichia canis-Infektion: Die Behandlung sollte beim Auftreten klinischer Symptome eingeleitet werden. Eine vollständige Eradikation der Krankheitserreger wird nicht immer erreicht, aber eine Behandlung über 28 Tage führt im Allgemeinen zu einem Abklingen der klinischen Symptome und zu einer Abnahme der Erregerlast. Eine längere Behandlungsdauer, basierend auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verantwortlichen Tierarzt, kann insbesondere bei schwerer oder chronischer Ehrlichiose erforderlich sein. Alle behandelten Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, auch nach einer klinischen Heilung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu vermeiden und die Wahrscheinlichkeit einer Reizung der Speiseröhre zu verringern.

Das Tierarzneimittel sollte jungen Tieren mit Vorsicht verabreicht werden, da die Klasse der Tetracycline bei Verabreichung während der Zahnentwicklung eine bleibende Verfärbung der Zähne verursachen kann. Allerdings geht aus der humanmedizinischen Literatur hervor, dass Doxycyclin aufgrund seiner verminderten Fähigkeit, Kalziumkomplexe zu bilden, seltener solche Auffälligkeiten verursacht als andere Tetracycline.

Für den Tierarzt

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Zielerreger basieren. Ist dies nicht möglich, sollte sich die Therapie auf epidemiologische Informationen und Erkenntnisse über die Empfindlichkeit der Zielerreger auf lokaler/regionaler Ebene stützen.

Eine von den Anweisungen dieser Gebrauchsinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Doxycyclin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Tetracyclinen aufgrund potentieller Kreuzresistenzen reduzieren.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte gemäß den offiziellen nationalen und regionalen antimikrobiellen Richtlinien erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin oder andere Tetracycline sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden und bei der Handhabung des Tierarzneimittels eine Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, tragen.

Bei Hautreizungen ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann zu unerwünschten Reaktionen, wie Erbrechen, führen. Um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden, sollten die Blisterpackungen in den Umkarton zurück gelegt und an einem sicheren Ort aufbewahrt werden. Bei versehentlicher

Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Trächtigkeit und Laktation

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen (Missbildungen des Embryos) von Doxycyclin. Da jedoch keine Informationen für die Zieltierarten vorliegen, wird die Anwendung während der Trächtigkeit nicht empfohlen.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Tierarzt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxycyclin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Antibiotika, insbesondere bakteriziden Medikamenten wie β -Lactamen (z.B. Penicillin, Ampicillin), angewendet werden. Es können Kreuzresistenzen gegen Tetracycline auftreten.

Die Halbwertszeit von Doxycyclin wird durch gleichzeitige Verabreichung von Barbituraten (manche Arten von Beruhigungsmitteln oder Tranquilizern), Phenytoin und Carbamazepin (zwei Arten von anti-epileptischen Arzneimitteln) verringert.

Unter gerinnungshemmender Therapie (Blutverdünner) kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da Tetracycline die Plasmaaktivität von Prothrombin herabsetzen.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Absorptionmitteln, Antazida (zum Schutz des Magens) und Präparaten, die mehrwertige Kationen enthalten, sollte vermieden werden, da sie die Verfügbarkeit von Doxycyclin reduzieren.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel)

Erbrechen kann bei Hunden beim Fünffachen der empfohlenen Dosis auftreten. Erhöhte Werte von ALT, GGT, ALP und Gesamtbilirubin wurden bei Hunden bei fünffacher Überdosierung berichtet.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

National auszufüllen.

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen:

2 x 10 Tabletten, 5 x 10 Tabletten, 10 x 10 Tabletten, 50 x 10 Tabletten oder 100 x 10 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 100 mg Tabletten für Hunde und Katzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 100 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Hellgelbe bis gelbe, bikonvexe, runde, gekerbte Tabletten.

Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Hunde und Katzen.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Hunde

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

Für die Behandlung der Ehrlichiose des Hundes, verursacht durch *Ehrlichia canis*.

Katzen

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Tieren mit Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nicht anwenden bei Tieren mit Erkrankungen, die mit Erbrechen oder Dysphagie einhergehen (siehe auch Abschnitt 4.6).

Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Photosensibilität (siehe auch Abschnitt 4.6).

Nicht anwenden bei Hunde- und Katzenwelpen vor Abschluss der Zahnschmelzbildung.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

***Ehrlichia canis*-Infektion:** Die Behandlung sollte beim Auftreten klinischer Symptome eingeleitet werden. Eine vollständige Eradikation der Krankheitserreger wird nicht immer erreicht, aber eine Behandlung über 28 Tage führt im Allgemeinen zu einem Abklingen der klinischen Symptome und zu

einer Abnahme der Erregerlast. Eine längere Behandlungsdauer, basierend auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verantwortlichen Tierarzt, kann insbesondere bei schwerer oder chronischer Ehrlichiose erforderlich sein. Alle behandelten Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, auch nach einer klinischen Heilung.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu vermeiden und die Wahrscheinlichkeit einer Reizung der Speiseröhre zu verringern.

Das Tierarzneimittel sollte jungen Tieren mit Vorsicht verabreicht werden, da die Klasse der Tetracycline bei Verabreichung während der Zahnentwicklung eine bleibende Verfärbung der Zähne verursachen kann. Allerdings geht aus der humanmedizinischen Literatur hervor, dass Doxycyclin aufgrund seiner verminderten Fähigkeit, Kalziumkomplexe zu bilden, seltener solche Auffälligkeiten verursacht als andere Tetracycline.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Zielerreger basieren. Ist dies nicht möglich, sollte sich die Therapie auf epidemiologische Informationen und Erkenntnisse über die Empfindlichkeit der Zielerreger auf lokaler/regionaler Ebene stützen.

Eine von den Anweisungen in dieser Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Doxycyclin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Tetracyclinen aufgrund potentieller Kreuzresistenz reduzieren. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte gemäß den offiziellen nationalen und regionalen Richtlinien für Antibiotika erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin oder andere Tetracycline sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden und bei der Handhabung des Tierarzneimittels eine Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, tragen.

Bei Hautreizungen ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann zu unerwünschten Reaktionen, wie Erbrechen, führen. Um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden, sollten die Blisterpackungen in den Umkarton zurückgelegt und an einem sicheren Ort aufbewahrt werden. Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen, Übelkeit, Speichelfluss, Speiseröhrenentzündung und Durchfall wurden sehr selten in Spontanberichten berichtet.

Photosensibilität und Photodermatitis können im Anschluss an eine Tetracyclinbehandlung nach Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder ultraviolettem Licht auftreten. (Siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Anwendung eines Tetracyclins während der Phase der Zahnentwicklung kann zu Zahnverfärbung führen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen von Doxycyclin. Da jedoch keine Informationen für die Zieltierarten vorliegen, wird die Anwendung während der Trächtigkeit nicht empfohlen.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Tierarzt.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Doxycyclin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Antibiotika, insbesondere bakteriziden Medikamenten wie β -Lactamen, angewendet werden. Es können Kreuzresistenzen gegen Tetracycline auftreten. Die Halbwertszeit von Doxycyclin wird durch gleichzeitige Verabreichung von Barbituraten, Phenytoin und Carbamazepin verringert.

Unter gerinnungshemmender Therapie kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da Tetracycline die Plasmaaktivität von Prothrombin herabsetzen.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Absorptionsmitteln, Antazida und Präparaten, die mehrwertige Kationen enthalten, sollte vermieden werden, da sie die Verfügbarkeit von Doxycyclin reduzieren.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Eingeben.

Die Dosierung beträgt 10 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht pro Tag entsprechend einer Tablette pro 10 kg Körpergewicht. Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Über- oder Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich bestimmt werden. Um die Dosierung anzupassen, können die Tabletten in zwei gleiche Stücke geteilt werden. Die Dosis kann auf zwei tägliche Gaben verteilt werden. Die Dauer der Behandlung kann, abhängig vom klinischen Ansprechen, nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Tierarzt angepasst werden.

Erkrankung	Dosierungsschema	Dauer der Behandlung
Infektion der Atemwege	10 mg/kg pro Tag	5–10 Tage
Ehrlichiose des Hundes	10 mg/kg pro Tag	28 Tage

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Erbrechen kann bei Hunden beim Fünffachen der empfohlenen Dosis auftreten. Erhöhte Werte von ALT, GGT, ALP und Gesamtbilirubin wurden bei Hunden bei fünffacher Überdosierung berichtet.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Tetracycline.
ATCvet-Code: QJ01AA02.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Doxycyclin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline, das gegen eine große Anzahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien, einschließlich aerober und anaerober Spezies, wirksam ist.

Doxycyclin hemmt die bakterielle Proteinsynthese durch Bindung an die 30S-Untereinheiten der Ribosomen. Dadurch wird die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die Bindungsstelle am mRNA-

Ribosomenkomplex beeinträchtigt und die Kopplung von Aminosäuren an die wachsenden Peptidketten verhindert; Doxycyclin hat eine überwiegend bakteriostatische Wirkung.

Das Eindringen von Doxycyclin in die Bakterienzelle erfolgt sowohl durch aktiven Transport als auch durch passive Diffusion.

Die wichtigsten Mechanismen der erworbenen Resistenz gegen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse sind aktiver Efflux und ribosomaler Schutz. Ein dritter Mechanismus ist der enzymatische Abbau. Träger der resistenzvermittelnden Gene können Plasmide oder Transposons sein, zum Beispiel *tet(M)*, *tet(O)* und *tet(B)*, die sowohl in Gram-positiven wie Gram-negativen Bakterien einschließlich klinischen Isolaten gefunden werden.

Kreuzresistenzen zu anderen Tetracyclinen sind häufig, jedoch abhängig von den Mechanismen, die die Resistenz übertragen. Aufgrund der höheren Fettlöslichkeit und der besseren Fähigkeit, Zellmembranen zu passieren (im Vergleich zu Tetracyclin), wirkt Doxycyclin auch bis zu einem gewissen Grad gegen Mikroorganismen, die eine auf Efflux-Pumpen beruhende erworbene Resistenz gegen Tetracycline aufweisen. Jedoch wird Kreuzresistenz gegen Doxycyclin auch vermittelt ribosomaler Schutzproteine übertragen.

Die folgenden MHK-Werte für die Zielbakterien wurden zwischen 2017 und 2018 im Rahmen laufender europäischer Überwachungsstudien erfasst:

Bakterieller Erreger	Herkunft (Anzahl der getesteten Stämme)	MHK ₅₀ (µg/ml)	MHK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – Atemwege (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Katze – Atemwege (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – Atemwege (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Katze – Atemwege (77)	0,12	0,25

Zur Antibiotika-Empfindlichkeit von *Ehrlichia canis* liegen nur begrenzt Daten vor.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Resorption

Nach oraler Verabreichung hat Doxycyclin bei Hunden eine Bioverfügbarkeit von 45 % und von 48 % bei Katzen. Die maximalen Konzentrationen von 4,5 µg/ml (Hunde) und 3,8 µg/ml (Katzen) werden innerhalb von 3 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht, was dafürspricht, dass Doxycyclin rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird.

Verteilung

Doxycyclin verteilt sich aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften im gesamten Organismus, da es gut fettlöslich ist. Das Verteilungsvolumen beträgt 1,72 l/kg bei Hunden und 0,9 l/kg bei Katzen, was dafürspricht, dass Doxycyclin aus dem Blut in das Gewebe diffundiert. Die Proteinbindung bei Hunden wird in der Literatur mit 91,75 % ± 0,63 und 91,4 % angegeben. Bei Katzen berichtet eine Publikation über eine Proteinbindung von 98,35 % (+/-0,24).

Die Konzentrationen in Geweben, mit Ausnahme der Haut, sind generell höher als die Plasmaspiegel; dies gilt auch für die Ausscheidungsorgane (Leber, Niere und Darm) und die Lunge.

Elimination

Nach einmaliger Gabe beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) bei Hunden 7,84 Stunden bzw. 5,82 Stunden bei Katzen. Die Ausscheidung erfolgt in unveränderter aktiver Form (90 %) über die Fäzes (ca. 75 %), über den Urin (ca. 25 %) und zu weniger als 5 % über die Gallenwege.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Blisterpackungen (Polyvinylchlorid-Acetylchlorid-Komplex und Aluminiumfolie) zu 10 oder 50 Tabletten verpackt in einer Faltschachtel.

Faltschachtel mit 1 Blisterpackung zu 50 Tabletten
Faltschachtel mit 2 Blisterpackungen zu 10 Tabletten
Faltschachtel mit 5 Blisterpackungen zu 10 Tabletten
Faltschachtel mit 10 Blisterpackungen zu 10 Tabletten
Faltschachtel mit 50 Blisterpackungen zu 10 Tabletten
Faltschachtel mit 100 Blisterpackungen zu 10 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

National auszufüllen.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

National auszufüllen.

10. STAND DER INFORMATION

National auszufüllen.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 1 x 50 Tabletten, 2 x 10 Tabletten, 5 x 10 Tabletten, 10 x 10 Tabletten, 50 x 10 Tabletten und 100 x 10 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 100 mg Tabletten für Hunde und Katzen
Doxycyclinhyclat

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält:
Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 100 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

1 x 50 Tabletten
2 x 10 Tabletten
5 x 10 Tabletten
10 x 10 Tabletten
50 x 10 Tabletten
100 x 10 Tabletten

5. ZIELTIERARTEN

Hunde und Katzen

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.
Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT(EN)

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

10. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Nicht über 25 °C lagern.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National auszufüllen.

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen.

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

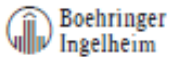
MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung zu 10 Tabletten und 50 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 100 mg Tabletten für Hunde und Katzen
Doxycyclinhyclat

2. ZULASSUNGSINHABER



3. VERFALLSDATUM

EXP {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

5. VERMERK „FÜR TIERE“

Für Tiere.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION:
<Phantasiebezeichnung> 100 mg Tabletten für Hunde und Katzen

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:
National auszufüllen.

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Frankreich

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 100 mg Tabletten für Hunde und Katzen
Doxycyclinhyclat

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Jede Tablette enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 100 mg

Hellgelbe bis gelbe, bikonvexe, runde, gekerbte Tabletten.
Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Hunde

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

Für die Behandlung der Ehrlichiose des Hundes (durch Zecken übertragene Erkrankung), verursacht durch *Ehrlichia canis*.

Katzen

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegenüber Doxycyclin empfindlich sind.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Tieren mit Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nicht anwenden bei Tieren mit Erkrankungen, die mit Erbrechen oder Dysphagie (Schluckbeschwerden) einhergehen (siehe auch Abschnitt „Nebenwirkungen“).
Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Photosensibilität (siehe auch Abschnitt „Nebenwirkungen“).
Nicht anwenden bei Hunde- und Katzenwelpen vor Abschluss der Zahnschmelzbildung.

6. NEBENWIRKUNGEN

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen, Nausea (Hinweise auf mögliche Übelkeit beim Tier), Salivation (Speichelfluss), Oesophagitis (Speiseröhrentzündung) und Durchfall wurden sehr selten in Spontanberichten berichtet.

Photosensibilität und Photodermatitis (Hautreizungen) können im Anschluss an eine Tetracyclinbehandlung nach Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder ultraviolettem Licht auftreten. (siehe auch Abschnitt „Gegenanzeigen“).

Die Anwendung eines Tetracyclins während der Phase der Zahnentwicklung kann zu Zahnverfärbung führen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt mit.

7. ZIELTIERARTEN

Hunde und Katzen.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART DER UND HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Eingeben.

Die Dosierung beträgt 10 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht pro Tag entsprechend einer Tablette pro 10 kg Körpergewicht. Um die Dosierung anzupassen, können die Tabletten in zwei gleiche Stücke geteilt werden. Die Dosis kann auf zwei tägliche Gaben verteilt werden. Die Dauer der Behandlung kann, abhängig vom klinischen Ansprechen, nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Tierarzt angepasst werden.

Erkrankung	Dosierungsschema	Dauer der Behandlung
Infektion der Atemwege	10 mg/kg pro Tag	5–10 Tage
Ehrlichiose des Hundes	10 mg/kg pro Tag	28 Tage

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Über- oder Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich bestimmt werden. Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu meiden.

10. WARTEZEIT(EN)

Nicht zutreffend.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Karton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Für den Tierarzt

Ehrlichia canis-Infektion: Die Behandlung sollte beim Auftreten klinischer Symptome eingeleitet werden. Eine vollständige Eradikation der Krankheitserreger wird nicht immer erreicht, aber eine Behandlung über 28 Tage führt im Allgemeinen zu einem Abklingen der klinischen Symptome und zu einer Abnahme der Erregerlast. Eine längere Behandlungsdauer, basierend auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verantwortlichen Tierarzt, kann insbesondere bei schwerer oder chronischer Ehrlichiose erforderlich sein. Alle behandelten Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, auch nach einer klinischen Heilung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu vermeiden und die Wahrscheinlichkeit einer Reizung der Speiseröhre zu verringern.

Das Tierarzneimittel sollte jungen Tieren mit Vorsicht verabreicht werden, da die Klasse der Tetracycline bei Verabreichung während der Zahnentwicklung eine bleibende Verfärbung der Zähne verursachen kann. Allerdings geht aus der humanmedizinischen Literatur hervor, dass Doxycyclin aufgrund seiner verminderten Fähigkeit, Kalziumkomplexe zu bilden, seltener solche Auffälligkeiten verursacht als andere Tetracycline.

Für den Tierarzt

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Zielerreger basieren. Ist dies nicht möglich, sollte sich die Therapie auf epidemiologische Informationen und Erkenntnisse über die Empfindlichkeit der Zielerreger auf lokaler/regionaler Ebene stützen.

Eine von den Anweisungen dieser Gebrauchsinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Doxycyclin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Tetracyclinen aufgrund potentieller Kreuzresistenzen reduzieren.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte gemäß den offiziellen nationalen und regionalen antimikrobiellen Richtlinien erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin oder andere Tetracycline sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden und bei der Handhabung des Tierarzneimittels eine Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, tragen.

Bei Hautreizungen ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann zu unerwünschten Reaktionen, wie Erbrechen, führen. Um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden, sollten die Blisterpackungen in den Umkarton zurückgelegt und an einem sicheren Ort aufbewahrt werden. Bei versehentlicher

Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Trächtigkeit und Laktation

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen (Missbildungen des Embryos) von Doxycyclin. Da jedoch keine Informationen für die Zieltierarten vorliegen, wird die Anwendung während der Trächtigkeit nicht empfohlen.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Tierarzt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxycyclin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Antibiotika, insbesondere bakteriziden Medikamenten wie β -Lactamen (z.B. Penicillin, Ampicillin), angewendet werden. Es können Kreuzresistenzen gegen Tetracycline auftreten.

Die Halbwertszeit von Doxycyclin wird durch gleichzeitige Verabreichung von Barbituraten (manche Arten von Beruhigungsmitteln oder Tranquilizern), Phenytoin und Carbamazepin (zwei Arten von anti-epileptischen Arzneimitteln) verringert.

Unter gerinnungshemmender Therapie (Blutverdünner) kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da Tetracycline die Plasmaaktivität von Prothrombin herabsetzen.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Absorptionsmitteln, Antazida (zum Schutz des Magens) und Präparaten, die mehrwertige Kationen enthalten, sollte vermieden werden, da sie die Verfügbarkeit von Doxycyclin reduzieren.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel)

Erbrechen kann bei Hunden beim Fünffachen der empfohlenen Dosis auftreten. Erhöhte Werte von ALT, GGT, ALP und Gesamtbilirubin wurden bei Hunden bei fünffacher Überdosierung berichtet.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

National auszufüllen.

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen:

1 x 50 Tabletten, 2 x 10 Tabletten, 5 x 10 Tabletten, 10 x 10 Tabletten, 50 x 10 Tabletten oder 100 x 10 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 250 mg Tabletten für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 250 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Hellgelbe bis gelbe, bikonvexe, runde, gekerbte Tabletten.

Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Hunde.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

Für die Behandlung der Ehrlichiose des Hundes, verursacht durch *Ehrlichia canis*.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Tieren mit Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nicht anwenden bei Tieren mit Erkrankungen, die mit Erbrechen oder Dysphagie einhergehen (siehe auch Abschnitt 4.6).

Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Photosensibilität (siehe auch Abschnitt 4.6).

Nicht anwenden bei Welpen vor Abschluss der Zahnschmelzbildung.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Ehrlichia canis-Infektion: Die Behandlung sollte beim Auftreten klinischer Symptome eingeleitet werden. Eine vollständige Eradikation der Krankheitserreger wird nicht immer erreicht, aber eine Behandlung über 28 Tage führt im Allgemeinen zu einem Abklingen der klinischen Symptome und zu einer Abnahme der Erregerlast. Eine längere Behandlungsdauer, basierend auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verantwortlichen Tierarzt, kann insbesondere bei schwerer oder chronischer Ehrlichiose erforderlich sein. Alle behandelten Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, auch nach einer klinischen Heilung.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu vermeiden und die Wahrscheinlichkeit einer Reizung der Speiseröhre zu verringern.

Das Tierarzneimittel sollte jungen Tieren mit Vorsicht verabreicht werden, da die Klasse der Tetracycline bei Verabreichung während der Zahnentwicklung eine bleibende Verfärbung der Zähne verursachen kann. Allerdings geht aus der humanmedizinischen Literatur hervor, dass Doxycyclin aufgrund seiner verminderten Fähigkeit, Kalziumkomplexe zu bilden, seltener solche Auffälligkeiten verursacht als andere Tetracycline.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Zielerreger basieren. Ist dies nicht möglich, sollte sich die Therapie auf epidemiologische Informationen und Erkenntnisse über die Empfindlichkeit der Zielerreger auf lokaler/regionaler Ebene stützen.

Eine von den Anweisungen in dieser Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Doxycyclin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Tetracyclinen aufgrund potentieller Kreuzresistenz reduzieren. Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte gemäß den offiziellen nationalen und regionalen Richtlinien für Antibiotika erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin oder andere Tetracycline sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden und bei der Handhabung des Tierarzneimittels eine Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, tragen.

Bei Hautreizungen ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann zu unerwünschten Reaktionen, wie Erbrechen, führen. Um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden, sollten die Blisterpackungen in den Umkarton zurück gelegt und an einem sicheren Ort aufbewahrt werden. Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen, Übelkeit, Speichelfluss, Speiseröhrenentzündung und Durchfall wurden sehr selten in Spontanberichten berichtet.

Photosensibilität und Photodermatitis können im Anschluss an eine Tetracyclinbehandlung nach Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder ultraviolettem Licht auftreten. (Siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Anwendung eines Tetracyclins während der Phase der Zahnentwicklung kann zu Zahnverfärbung führen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen von Doxycyclin. Da jedoch keine Informationen für die Zieltierarten vorliegen, wird die Anwendung während der Trächtigkeit nicht empfohlen.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Tierarzt.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Doxycyclin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Antibiotika, insbesondere bakteriziden Medikamenten wie β -Lactamen, angewendet werden. Es können Kreuzresistenzen gegen Tetracycline auftreten.

Die Halbwertszeit von Doxycyclin wird durch gleichzeitige Verabreichung von Barbituraten, Phenytoin und Carbamazepin verringert.

Unter gerinnungshemmender Therapie kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da Tetracycline die Plasmaaktivität von Prothrombin herabsetzen.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Absorptionmitteln, Antazida und Präparaten, die mehrwertige Kationen enthalten, sollte vermieden werden, da sie die Verfügbarkeit von Doxycyclin reduzieren.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Eingeben.

Die Dosierung beträgt 10 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht pro Tag entsprechend einer Tablette pro 25 kg Körpergewicht. Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Über- oder Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich bestimmt werden. Um die Dosierung anzupassen, können die Tabletten in zwei gleiche Stücke geteilt werden. Die Dosis kann auf zwei tägliche Gaben verteilt werden. Die Dauer der Behandlung kann, abhängig vom klinischen Ansprechen, nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Tierarzt angepasst werden.

Erkrankung	Dosierungsschema	Dauer der Behandlung
Infektion der Atemwege	10 mg/kg pro Tag	5–10 Tage
Ehrlichiose des Hundes	10 mg/kg pro Tag	28 Tage

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Erbrechen kann bei Hunden beim Fünffachen der empfohlenen Dosis auftreten. Erhöhte Werte von ALT, GGT, ALP und Gesamtbilirubin wurden bei Hunden bei fünffacher Überdosierung berichtet.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Tetracycline.
ATCvet-Code: QJ01AA02.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Doxycyclin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline, das gegen eine große Anzahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien, einschließlich aerober und anaerober Spezies, wirksam ist.

Doxycyclin hemmt die bakterielle Proteinsynthese durch Bindung an die 30S-Untereinheiten der Ribosomen. Dadurch wird die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die Bindungsstelle am mRNA-Ribosomenkomplex beeinträchtigt und die Kopplung von Aminosäuren an die wachsenden Peptidketten verhindert; Doxycyclin hat eine überwiegend bakteriostatische Wirkung.

Das Eindringen von Doxycyclin in die Bakterienzelle erfolgt sowohl durch aktiven Transport als auch durch passive Diffusion.

Die wichtigsten Mechanismen der erworbenen Resistenz gegen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse sind aktiver Efflux und ribosomaler Schutz. Ein dritter Mechanismus ist der enzymatische Abbau.

Träger der resistenzvermittelnden Gene können Plasmide oder Transposons sein, zum Beispiel *tet(M)*, *tet(O)* und *tet(B)*, die sowohl in Gram-positiven wie Gram-negativen Bakterien einschließlich klinischen Isolaten gefunden werden.

Kreuzresistenzen zu anderen Tetracyclinen sind häufig, jedoch abhängig von den Mechanismen, die die Resistenz übertragen. Aufgrund der höheren Fettlöslichkeit und der besseren Fähigkeit, Zellmembranen zu passieren (im Vergleich zu Tetracyclin), wirkt Doxycyclin auch bis zu einem gewissen Grad gegen Mikroorganismen, die eine auf Efflux-Pumpen beruhende erworbene Resistenz gegen Tetracycline aufweisen. Jedoch wird Kreuzresistenz gegen Doxycyclin auch vermittelt ribosomaler Schutzproteine übertragen.

Die folgenden MHK-Werte für die Zielbakterien wurden zwischen 2017 und 2018 im Rahmen laufender europäischer Überwachungsstudien erfasst:

Bakterieller Erreger	Herkunft (<i>Anzahl der getesteten Stämme</i>)	MHK ₅₀ (µg/ml)	MHK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – Atemwege (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – Atemwege (27)	0,12	0,25

Zur Antibiotika-Empfindlichkeit von *Ehrlichia canis* liegen nur begrenzt Daten vor.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Resorption

Nach oraler Verabreichung hat Doxycyclin bei Hunden eine Bioverfügbarkeit von 45 %. Die maximalen Konzentrationen von 4,5 µg/ml werden innerhalb von 3 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht, was dafür spricht, dass Doxycyclin rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird.

Verteilung

Doxycyclin verteilt sich aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften im gesamten Organismus, da es gut fettlöslich ist. Das Verteilungsvolumen beträgt 1,72 l/kg bei Hunden, was dafür spricht, dass Doxycyclin aus dem Blut in das Gewebe diffundiert. Die Proteinbindung wird in der Literatur mit 91,75 % ± 0,63 und 91,4 % angegeben.

Die Konzentrationen in Geweben, mit Ausnahme der Haut, sind generell höher als die Plasmaspiegel; dies gilt auch für die Ausscheidungsorgane (Leber, Niere und Darm) und die Lunge.

Elimination

Nach einmaliger Gabe beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) 7,84 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt in unveränderter aktiver Form (90 %) über die Fäzes (ca. 75 %), über den Urin (ca. 25 %) und zu weniger als 5 % über die Gallenwege.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Blisterpackungen (Polyvinylchlorid-Acetylchlorid-Komplex und Aluminiumfolie) zu 10 Tabletten
verpackt in einer Faltschachtel.

Faltschachtel mit 1 Blisterpackung zu 10 Tabletten
Faltschachtel mit 2 Blisterpackungen zu 10 Tabletten
Faltschachtel mit 10 Blisterpackungen zu 10 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

National auszufüllen.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

National auszufüllen.

10. STAND DER INFORMATION

National auszufüllen.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel mit 1 x 10 Tabletten, 2 x 10 Tabletten und 10 x 10 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 250 mg Tabletten für Hunde
Doxycyclinhyclat

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält:
Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 250 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

1 x 10 Tabletten
2 x 10 Tabletten
10 x 10 Tabletten

5. ZIELTIERARTEN

Hunde

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.
Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT(EN)

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

10. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Nicht über 25 °C lagern.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

12. BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National auszufüllen.

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen.

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

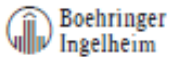
MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung zu 10 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 250 mg Tabletten für Hunde
Doxycyclinhyclat

2. ZULASSUNGSINHABER



3. VERFALLSDATUM

EXP {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

5. VERMERK „FÜR TIERE“

Für Tiere.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION:
<Phantasiebezeichnung> 250 mg Tabletten für Hunde

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:
National auszufüllen.

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Frankreich

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 250 mg Tabletten für Hunde
Doxycyclinhyclat

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Jede Tablette enthält:

Wirkstoff:

Doxycyclin (als Doxycyclinhyclat)..... 250 mg

Hellgelbe bis gelbe, bikonvexe, runde, gekerbte Tabletten.
Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung von Infektionen der Atemwege einschließlich Rhinitis, Tonsillitis und Bronchopneumonie, verursacht durch *Bordetella bronchiseptica* und *Pasteurella* spp., die gegen Doxycyclin empfindlich sind.

Für die Behandlung der Ehrlichiose des Hundes (durch Zecken übertragene Erkrankung), verursacht durch *Ehrlichia canis*.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Tieren mit Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nicht anwenden bei Tieren mit Erkrankungen, die mit Erbrechen oder Dysphagie (Schluckbeschwerden) einhergehen (siehe auch Abschnitt „Nebenwirkungen“).

Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Photosensibilität (siehe auch Abschnitt „Nebenwirkungen“).

Nicht anwenden bei Welpen vor Abschluss der Zahnschmelzbildung.

6. NEBENWIRKUNGEN

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen, Nausea (Hinweise auf mögliche Übelkeit beim Tier), Salivation (Speichelfluss), Oesophagitis (Speiseröhrenentzündung) und Durchfall wurden sehr selten in Spontanberichten berichtet.

Photosensibilität und Photodermatitis (Hautreizungen) können im Anschluss an eine Tetracyclinbehandlung nach Exposition gegenüber intensivem Sonnenlicht oder ultraviolettem Licht auftreten. (siehe auch Abschnitt „Gegenanzeigen“).

Die Anwendung eines Tetracyclins während der Phase der Zahnentwicklung kann zu Zahnverfärbung führen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt mit.

7. ZIELTIERARTEN

Hunde.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART DER UND HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Eingeben.

Die Dosierung beträgt 10 mg Doxycyclin pro kg Körpergewicht pro Tag entsprechend einer Tablette pro 25 kg Körpergewicht. Um die Dosierung anzupassen, können die Tabletten in zwei gleiche Stücke geteilt werden. Die Dosis kann auf zwei tägliche Gaben verteilt werden. Die Dauer der Behandlung kann, abhängig vom klinischen Ansprechen, nach Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Tierarzt angepasst werden.

Erkrankung	Dosierungsschema	Dauer der Behandlung
Infektion der Atemwege	10 mg/kg pro Tag	5–10 Tage
Ehrlichiose des Hundes	10 mg/kg pro Tag	28 Tage

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Über- oder Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich bestimmt werden. Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu meiden.

10. WARTEZEIT(EN)

Nicht zutreffend.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Karton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Für den Tierarzt

Ehrlichia canis-Infektion: Die Behandlung sollte beim Auftreten klinischer Symptome eingeleitet werden. Eine vollständige Eradikation der Krankheitserreger wird nicht immer erreicht, aber eine Behandlung über 28 Tage führt im Allgemeinen zu einem Abklingen der klinischen Symptome und zu einer Abnahme der Erregerlast. Eine längere Behandlungsdauer, basierend auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verantwortlichen Tierarzt, kann insbesondere bei schwerer oder chronischer Ehrlichiose erforderlich sein. Alle behandelten Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, auch nach einer klinischen Heilung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Tabletten sollten mit Futter verabreicht werden, um Erbrechen zu vermeiden und die Wahrscheinlichkeit einer Reizung der Speiseröhre zu verringern.

Das Tierarzneimittel sollte jungen Tieren mit Vorsicht verabreicht werden, da die Klasse der Tetracycline bei Verabreichung während der Zahnentwicklung eine bleibende Verfärbung der Zähne verursachen kann. Allerdings geht aus der humanmedizinischen Literatur hervor, dass Doxycyclin aufgrund seiner verminderten Fähigkeit, Kalziumkomplexe zu bilden, seltener solche Auffälligkeiten verursacht als andere Tetracycline.

Für den Tierarzt

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Zielerreger basieren. Ist dies nicht möglich, sollte sich die Therapie auf epidemiologische Informationen und Erkenntnisse über die Empfindlichkeit der Zielerreger auf lokaler/regionaler Ebene stützen.

Eine von den Anweisungen dieser Gebrauchsinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Doxycyclin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Tetracyclinen aufgrund potentieller Kreuzresistenzen reduzieren.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte gemäß den offiziellen nationalen und regionalen antimikrobiellen Richtlinien erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin oder andere Tetracycline sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden und bei der Handhabung des Tierarzneimittels eine Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen, tragen.

Bei Hautreizungen ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Eine versehentliche Einnahme, insbesondere durch Kinder, kann zu unerwünschten Reaktionen, wie Erbrechen, führen. Um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden, sollten die Blisterpackungen in den Umkarton zurück gelegt und an einem sicheren Ort aufbewahrt werden. Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Trächtigkeit und Laktation

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen (Missbildungen des Embryos) von Doxycyclin. Da jedoch keine Informationen für die Zieltierarten vorliegen, wird die Anwendung während der Trächtigkeit nicht empfohlen.

Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Tierarzt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxycyclin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Antibiotika, insbesondere bakteriziden Medikamenten wie β -Lactamen (z.B. Penicillin, Ampicillin), angewendet werden. Es können Kreuzresistenzen gegen Tetracycline auftreten.

Die Halbwertszeit von Doxycyclin wird durch gleichzeitige Verabreichung von Barbituraten (manche Arten von Beruhigungsmitteln oder Tranquilizern), Phenytoin und Carbamazepin (zwei Arten von anti-epileptischen Arzneimitteln) verringert.

Unter gerinnungshemmender Therapie (Blutverdünner) kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da Tetracycline die Plasmaaktivität von Prothrombin herabsetzen.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Absorptionsmitteln, Antazida (zum Schutz des Magens) und Präparaten, die mehrwertige Kationen enthalten, sollte vermieden werden, da sie die Verfügbarkeit von Doxycyclin reduzieren.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel)

Erbrechen kann bei Hunden beim Fünffachen der empfohlenen Dosis auftreten. Erhöhte Werte von ALT, GGT, ALP und Gesamtbilirubin wurden bei Hunden bei fünffacher Überdosierung berichtet.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

National auszufüllen.

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen:

1 x 10 Tabletten, 2 x 10 Tabletten oder 10 x 10 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.