

I lisa

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriigid	Müügiloo hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Horvaatia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne
Horvaatia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doksütsükliin	250 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Tšehhi	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine

ELi/EMP liikmesriigid	Müügiloo hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Tšehhi	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Taani	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Taani	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Prantsusmaa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Prantsusmaa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Prantsusmaa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doksütsükliin	250 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine

ELi/EMP liikmesriigid	Müügiloo hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Saksamaa	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Kreeka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Kreeka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Kreeka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doksütsükliin	250 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Iirimaa	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Iirimaa	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine

ELi/EMP liikmesriigid	Müügiloo hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Itaalia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Itaalia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Itaalia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doksütsükliin	250 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Leedu	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletid	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Leedu	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletid	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Luksemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine

ELi/EMP liikmesriigid	Müügiloo hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Luksemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Norra	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Norra	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine

ELi/EMP liikmesriigid	Müügiloa hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doksütsükliin	250 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Rumeenia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Rumeenia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Rumeenia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doksütsükliin	250 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Slovakkia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine

ELi/EMP liikmesriigid	Müügiloo hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Slovakkia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Hispaania	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	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Hispaania	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	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Rootsi	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Rootsi	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Madalmaad	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine

ELi/EMP liikmesriigid	Müügiloo hoidja	Nimi	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Madalmaad	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksütsükliin	100 mg	Tabletid	Koerad	Suukaudne manustamine
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksütsükliin	20 mg	Tabletid	Kassid ja koerad	Suukaudne manustamine

¹ Ühendkuningriigi puhul kohaldatakse alates 1. jaanuarist 2021 ELi õigust ainult Põhja-Iirimaa territooriumi suhtes Iirimaa / Põhja-Iirimaa territooriumi (NI) uuringuplaanis sätestatud ulatuses.

II lisa

**Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte,
mürgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

Ronaxani ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Ronaxan ja sarnased nimetused on tabletid, mis sisaldavad toimeainena 20 mg, 100 mg või 250 mg doksütsükliinhüklaati. Doksütsükliin on teise põlvkonna, laia spektriga tsükliin, mis kuulub tetratsükliini rühma. See toimib paljude grampositiivsete ja gramnegatiivsete patogeenide, sealhulgas esimese põlvkonna tetratsükliinidele resistentsete tüvede vastu.

12. augustil 2019 saatis Saksamaa Euroopa Ravimiametile (edaspidi „amet“) direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 lõike 1 kohase esildise Ronaxani ja sarnaste nimetuste kohta. Saksamaa algatas esildise ELi liikmesriikides vastuvõetud erinevate riiklike otsuste tõttu, mille tulemuseks on lahknevused Ronaxani ja sarnaste nimetuste ravimiteabes.

Peamised lahknevused olemasolevas ravimiteabes on seotud loomaliikide, näidustuste ja annustamisega.

Veterinaarravimite komiteel paluti esitada arvamus selles küsimuses ning ühtlustada Ronaxani ja sarnaste nimetuste ravimiteave.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Esildis käsitleb Ronaxani 20 mg, 100 mg ja 250 mg tablette.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.1 „Loomaliigid“

Ronaxani 20 mg tablettide kõik asjaomased tooted olid heaks kiidetud kasutamiseks sihtliikidel „koerad ja kassid“, kuid sihtliikide „koerad“ sõnastuses oli väikesi erinevusi. Seega peeti sihtliikide „koerad ja kassid“ ühtlustamist vastuvõetavaks.

Ronaxani 100 mg tablettide korral tähendas ühtlustamine sihtliigiks „koerad ja kassid“ mõnes liikmesriigis ka laiendamist seoses sihtliigiga „kass“. Kuivõrd Ronaxan on juba pikka aega registreeritud kasutamiseks kassidel, ei ole ravimiohutuse järelevalve andmete järgi põhjust ettevaatlikkuseks seoses efektiivsuse või ohutuse puudumisega ja sellist ühtlustamist peeti vastuvõetavaks.

Ronaxani 250 mg tabletid on heaks kiidetud kasutamiseks koertel kõigis selle esildisega seotud ravimites. Seega ei esitanud müügiloo hoidja ühtki muudatusettepanekut, sest need olid juba ühtlustatud.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2 „Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid“

Hingamisteede infektsioonide näidustus

Koerte kavandatud näidustus oli järgmine: „*Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.* põhjustatud ülemiste hingamisteede ägedate ja krooniliste infektsioonide ning koerte nakkusliku respiratoorse haiguse kompleks, sh riniidi, tonsilliidi ja bronhiidi raviks.“

Kasside kavandatud näidustus oli järgmine: „*Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.* põhjustatud ülemiste hingamisteede ägedate ja krooniliste infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhiidi raviks.“

Hingamisteede infektsioonide kavandatud näidustuse toetuseks viitas müügiloo hoidja doksütsükliini sihtpatogeenide suhtes minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) andmetele,

farmakokineetika/farmakodünaamika (PK/PD) andmetele, sealhulgas uuele analüüsile müügiloa hoidja eksperdiaruandes, ning kliinilistele andmetele algses müügiloa taotluses ja avaldatud kirjanduses.

Tundlikkusandmed saadi Prantsusmaa (Resapath-aruaanded)² ja Saksamaa (BVL-aruaanded)³ järelevalveprogrammide ning asutuse Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA) korraldatud uuringutest Compath II (Morrissey, *et al.* 2016⁴) ja III, mis hõlmasid kuni 12 Euroopa riigi andmeid. Viimast loeti kõige asjakohasemateks andmeteks, sest see sisaldas MIC-jaotusi mitmest riigist.

Patogeenide *Pasteurella* spp. ja *Bordetella bronchiseptica* väljakujunenud kliinilisi piirväärtusi kassidel ja koertel ei ole, kuid võrreldes doksütsükliini esialgsete epidemioloogiliste läviväärtustega 1 µg/ml *Pasteurella multocida* suhtes ja tetratsükliini epidemioloogiliste läviväärtustega 1 µg/ml *Bordetella bronchiseptica* suhtes, mis olid kättesaadavad antimikroobse tundlikkuse testimise Euroopa komitee kaudu, olid viimase 5 aasta jooksul isoleeritud bakterite ja respiratoorsete haigustega koerte jaoks kogutud MIC₉₀-väärtused metsiktüüpi populatsiooni suhtes tüüpilised (*Pasteurella* spp. ja *P. multocida* korral üldiselt ≤0,25 µg/ml ja *Bordetella bronchiseptica* korral ≤1 µg/ml). Uuringutes Compath II (aastate 2013–2014 andmed) ja Compath III (aastate 2017–2018 andmed), aastate 2013–2018 Resapath-uuringute² ja aastate 2006/2007–2018 BVL-aruannete alusel ei ole aja jooksul täheldatud olulist tundlikkuse vähenemise suundumust.

Müügiloa hoidja esitatud uue farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsi kohaselt võimaldab soovitatav annus ravida sihtbaktereid, mille MIC on kassidel <0,03 µg/ml ja koertel <0,125 µg/ml. Nende andmete alusel on ravi efektiivsus sihtpatogeenide vastu koertel üksnes osaline (hingamisteede infektsioonidega koerte rühmas oli Compath III andmetes bakterite *B. bronchiseptica* 68% ja *Pasteurella* spp. korral 82% MIC <0,125 µg/ml) ning seda ei toetanud kassidel (Compath III andmetes ei olnud hingamisteede infektsioonidega kassidelt saadud *Pasteurella* spp. isolaati, millel olnuks MIC <0,03 µg/ml). Seda peeti mõneti problemaatiliseks, kuid tunnistati ka, et hingamisteedes võib olla teatud eriomadusi, mida farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs ei arvesta, näiteks potentsiaalselt suurem ravimi kontsentratsioon epiteelkoe vedelikus, sest see on näidustatud tetratsükliini klassi tüüpilise tigetsükliini jaoks inimestel (Rodvold, *et al.* 2017)⁵.

Esialgse müügiloa taotlemise raames Ronaxani kliinilistes uuringutes, mis on asjakohased respiratoorse näidustuse suhtes, esitati 1984. ja 1985. aastal tehtud viidud 14 kontrollita uuringut, milles osales 31 koera ja 101 kassi, keda peeti mitme eriarsti arsti kliinikutes ambulatoorseteks või Nantes'i ja Toulouse'i riiklikes veterinaariakoolides, ning üks võrdlusuuring, kus kasse ja koeri raviti kas Ronaxani või amoksitsilliiniga. Loomadele manustati ööpäevas annus 10 mg kehamassi kg kohta (mg/kg) 3–30 päeva jooksul. Kokku teatati üldisest tervistumismäärast 85%, seisundi olulisest paranemisest 13%

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ja ravi ebaõnnestumisest 2% juhtudel. Nendest uuringutest saadud efektiivsuse toetust peeti uuringu ülesehituse puuduste tõttu siiski piiratuks (puudus kontrollrühm, uuringuloomade ja efektiivsuse tulemusnäitajate lisamine/väljajätmine oli kirjeldatud ebapiisavalt, puudus bakterioloogiline diagnoos ja ravi kestus oli ebaühtlane).

Müügiloo hoidja viitas ka avaldatud kirjandusele^{6,7,8,9,10,11}. Üheski kuuest viitest ei esitanud kliinilise efektiivsuse andmeid, mida peetakse kavandatud näidustuse korral asjakohaseks. Samas tunnistati, et esitatud kirjandus toetab tetratsükliinide kasutamist hingamisteede haiguste raviks koertel ja kassidel. Viimast kinnitas ka rahvusvaheline lemmikloomade nakkushaiguste ühing (ISCAID), kes soovib kasutada doksütsükliini (kavandatud annuses 10 mg/kg) esmavaliku ravina kasside ja koerte ägeda ning kroonilise ülemiste hingamisteede bakteriaalse infektsiooni korral (Lappin *et al.* 2017)¹².

Kuigi esitatud efektiivsusandmeid peeti piiratuks, leidis veterinaarravimite komitee, et artikli 34 kohase esildise raames võib näidustuse säilitada hästi tõendatud kasutuse alusel ja riski tõendamise tõendite puudumisel, näiteks uued ravimiohutuse järelevalve andmed seoses eeldatava efektiivsuse oletatava puudumisega. Ronaxan on heaks kiidetud hingamisteede infektsioonide raviks kassidel ja koertel kõigis liikmesriikides, kus Ronaxanil on müügiluba ja kus ajavahemikul 1. jaanuarist 1999 kuni 31. oktoobrini 2020 teatatud üldine eeldatava efektiivsuse puudumise määr on 0,02 nakatunud looma 10 000 ravitud looma kohta. Lisaks võeti teadmiseks, et kavandatud annuses doksütsükliini soovitatakse kooskõlas rahvusvaheliste antimikroobikumide kasutamise suunistega (Lappin *et al.*, 2017)¹² kasutada koerte ja kasside hingamisteede infektsioonide esmavaliku ravimina. Selle põhjal järeldati, et hingamisteede infektsioonide ravi näidustus on mõlemal sihtliigil vastuvõetav.

Müügiloo hoidja pakutud ühtlustatud näidustust ei peetud siiski täielikult asjakohaseks järgmistel põhjustel.

Koerte nakkusliku respiratoorse haiguse kompleksi (CIRDC) ega bronhiidi näidustust ei olnud üheski riikliku müügiloo ravimi omaduste kokkuvõttes. Neid täiendusi ei olnud võimalik heaks kiita, sest artikli 34 kohase esildise eesmärk on ühtlustada ravimiteabe erinevused eri liikmesriikides ning seega ei saa lisada uusi näidustusi, mida varem ei olnud heaks kiidetud üheski liikmesriigis.

Kavandatud ühtlustatud näidustus hõlmas ägedaid ja kroonilisi ülemiste hingamisteede infektsioone. Et enamikus riikides heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes ei eristatud akuutseid ja kroonilisi infektsioone, ei peetud asjakohaseks ettepanekut laiendada näidustust, et spetsiifiliselt nimetada ägedad ja kroonilised hingamisteede infektsioonid.

Arvestades, et esitati *Pasteurella* spp. vastane näidustus, ei peetud eraldi näidustust *P. multocida* vastu vajalikuks.

Ettepanekut kustutada alumiste hingamisteede infektsioonid peeti küsitavaks, sest hingamisteede infektsioonide antimikroobne ravi on sageli näidustatud üksnes siis, kui infektsioon haarab alumisi hingamisteid.

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.

Ülaltoodu alusel leppis veterinaarravimite komitee ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes kokku järgmise näidustuse mõlemale sihtliigile: „*Doksütsükliinitundlike bakterite Bordetella bronchiseptica ja Pasteurella spp. põhjustatud hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia ravi.*”

Nahainfektsioonide näidustus

Koerte kavandatud näidustus oli järgmine: „*Staphylococcus spp. põhjustatud ägedate ja alaägedate nahainfektsioonide, sealhulgas mädase dermatiidi ravi.*”

Kasside kavandatud näidustus oli järgmine: „*Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp. põhjustatud ägedate ja alaägedate nahainfektsioonide, sealhulgas mädase dermatiidi ravi.*”

Nahainfektsioonide kavandatud näidustuste toetuseks viitas müügiloo hoidja sihtpatogeenide MIC-andmetele doksütsükliinide suhtes, farmakokineetika ja farmakodünaamika andmetele ning esialgsetes müügiloo taotlustes ja avaldatud kirjanduses esitatud kliinilistele andmetele.

Tundlikkusandmed pärinevad peamiselt kontserni CEESA korraldatud uuringust Compath III, mis sisaldas andmeid kuni 12 Euroopa riigi kohta, samuti Prantsusmaa seireprogrammidest (Resapath-aruanded 2013–2018)².

Koerte stafülokokkide jaoks kehtestas asutus Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) doksütsükliini suhtes naha ja pehmete kudede *Staphylococcus pseudintermedius*'e põhjustatud infektsioonide jaoks järgmised kliinilised murdepunktid: $\leq 0,125$ µg/ml = tundlik, 0,25 = vahepealne ja $\geq 0,5$ = resistentne. Nende murdepunktide põhjal peeti 40,5% uuringus Compath III esitatud *intermedius*-rühma isolaatidest (n = 440) resistentseks. Suurt resistentsust kinnitasid ka andmed, mis olid avaldatud Prantsusmaal (Ganimere et al. 2005)¹³ ja Taanis (Maaland et al., 2013)¹⁴, mis viitavad, et *S. pseudintermedius*'e resistentsusprotsent koertel on vastavalt 46% (kokku n = 50) ja ligikaudu 40% (kokku n = 93) (andmed põhinevad aastatel 2002–2012 kogutud isolaatidel). Koerte naha ja pehmete kudede infektsioonide Resapath-uuringute andmetel *S. pseudintermedius*'e kohta vähenes tundlikeks klassifitseeritud tüvede osakaal 2017. aasta 90%-lt (n = 58) 2018. aastal 60%-le (n = 62).

Kassidel olid nahainfektsioonide korral bakterite *P. multocida* ja *Pasteurella* spp. MIC-väärtused sarnased hingamisteede infektsioonide korral teatatutega (MIC₅₀ = 0,12 µg/ml ja MIC₉₀ = 0,25 µg/ml). Stafülokokkide kohta teatatud MIC₅₀- ja MIC₉₀-väärtused olid *S. aureus*'e korral (n = 48) vastavalt 0,06 µg/ml ja 0,5 µg/ml, *S. felis*'e korral (n = 33) vastavalt 0,06 µg/ml ja 0,25 µg/ml ning *S. intermedius*-rühma korral (n = 44) 0,06 µg/ml ja 4 µg/ml (n = 24). Kasside kohta kättesaadavaid murdepunkte ei ole, kuid esitatud farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsi põhjal võimaldaks soovitatav annus ravida sihtbaktereid, mille MIC kassidel on < 0,03 µg/ml. Selle piirväärtuse kasutamisel ei tõendatud ravi efektiivsust kassidel.

Esialgse müügiloo taotluse osana toimunud Ronaxani kliinilistes uuringutes osales 43 püoderma või pseudopüoderma ravi saanud koera ning 22 koera ja 10 kassi, kellel raviti abstsesse, fistuleid või nakatunud haavu. Ravi kestus oli 5–20 päeva. Ravivastus oli püoderma korral 56% ja abstsesside, fistulite või nakatunud haavade korral 69%. Nendest uuringutest saadud kavandatud näidustustel efektiivsuse toetust peeti uuringu ülesehituse puuduste tõttu väga piiratuks (puudus kontrollrühm, uuringuloomade ja efektiivsuse tulemusnäitajate lisamine/väljajätmine oli kirjeldatud ebapiisavalt, puudus bakterioloogiline diagnoos ja ravi kestus oli ebaühtlane). Peale selle ei kaasatud püoderma kasse ja koerte püoderma ravile reageerimise määra peeti väikeseks.

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

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

Müügiloo hoidja viitas ka avaldatud kirjandusele, kuid ükski viidatud neljast viitest ei esitanud kliinilise efektiivsuse andmeid, mis oluks kavandatud näidustusel asjakohased. Samuti märgiti, et ISCAIDi suunistes koerte pindmise bakteriaalse follikuliidi kohta (Hillier *et al.*, 2014)¹⁵ ei soovitata doksütsükliini esimese valiku ravina, vaid teise valiku ravivõimalusena. Lisaks on eespool nimetatud suunistes soovitatud koerte pindmise püoderma ravi kestus oluliselt pikem kui Ronaxani nahainfektsioonide ravi kestus (vastavalt 21 päeva ja 5–10 päeva).

Ronaxan ei olnud nahainfektsioonide raviks heaks kiidetud enamikus liikmesriikides, kus ravimil on müügiluba. Tundlikkuse andmed koertel tõendasid, et doksütsükliini resistentsus peamise sihtpatogeeni suhtes on Euroopas tavaline (40,5% *S. pseudintermedius*'e rühmas) ja laialt levinud. Kavandatud näidustuse efektiivsust toetavaid kliinilisi andmeid oli vähe ja lisaks oli määramatu, kas heakskiidetud ravikestus on piisav. Esitatud farmakokineetika/farmakodünaamika andmed ei toetanud kavandatud nahanäidustust kassidel ning kavandatud näidustuse jaoks asjakohased kliinilised andmed puudusid. Ronaxani efektiivsust kavandatud näidustuse korral koertel ja kassidel ei peetud piisavalt tõendatuks, mida peeti antimikroobse resistentsuse tekkeriski tõttu eriti probleemseks. Sellele tuginedes leidis veterinaarravimite komitee, et kavandatud nahanäidustuste kasulikkuse ja riski suhe on koertel ja kassidel negatiivne ning need näidustused tuleb kustutada.

Ehrlihhioosi näidustus

Mitmes liikmesriigis anti müügiluba bakteriga *Ehrlichia canis* seotud vektorlevivate haiguste raviks ja see kiideti heaks kirjandusandmete alusel.

Bakteriga *E. canis* seotud vektorlevivate haiguste ravi näidustuse tõendamiseks koertel viitas müügiloa hoidja avaldatud kirjanduses avaldatud efektiivsusandmetele, mis hõlmasid nii katselisi kui ka looduslikke infektsioone. Kaheksa aruannet olid kättesaadavad koerte kohta, keda nakatati katseliselt bakteriga *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Rühmad olid üldiselt väikesed ja raviskeemid uuringutes erinevad. Ainult kahes uuringus kasutati doksütsükliini raviks soovitatud annustamist. Ühes uuringus tervenesis (tõestatud negatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) analüüsiga) 8 koera 10st ja teises 4 koera 5st. Ülejäänud uuringutes manustati doksütsükliini väiksemates annustes, jagati kaheks annuseks ööpäevas või lühendati ravi. Nendes katseuuringutes puudusid kontrollrühmad.

Uuringu ülesehituse ja aruandluse puuduste tõttu peeti neid katseuuringuid üksnes toetavaks kavandatud näidustusel – bakteriga *E. canis* seotud vektorlevivate haiguste ravi koertel. Sellele vaatamata näis, et nendes katseuuringutes paranes koerte monotsütaarse ehrlihhioosi (CME) kliiniliste tunnustega koerte kliiniline seisund mõne päeva jooksul pärast doksütsükliinravi algust.

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

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

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

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

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

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

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.

Esitati neli uuringut looduslikult nakatunud koertega. Ühes neist uuringutest (Breitschwerdt *et al.* 1998b²⁴) selgus, et doksütsükliinraviga tervenenes neli *E. canis*-infektsiooniga koera (PCR-analüüsi tulemus oli negatiivne). Samas oli üks koer 6 kuud pärast ravi uuesti PCR-positiivne ja ei saa välistada taasnakatamist. Selles uuringus näis, et koerad reageerivad ravile kliiniliselt.

Muus uuringus (Sainz *et al.* 2000)²⁵ diagnoositi seroloogilise uuringu alusel, mida peeti selle uuringu puuduseks, sest diagnoosi ei kinnitanud PCR-analüüs ja *Ehrlichia* spp. korral on teada seroloogiline ristreaktiivsus ning seega ei saa välistada infektsiooni muude liikidega kui *E. canis*. 32 koera 93st raviti doksütsükliiniga ettenähtud annuses. Mittespetsiifiliste sümptomitega koerte seisund paranes tavaliselt lühikese aja (1–2 päeva) jooksul ja trombotsüütide sisaldus normaliseerus. Ei esitatud andmeid bakteri *E. canis* kliirensi kohta.

Kolmandas uuringus (Van der Krogt, 2010)²⁶ osales 50 Curaçao saare *E. canis*-infektsiooni kahtlusega koera. Diagnoos põhines kliinilistel nähtudel, hematoloogial ja/või immunoglobuliin G antikehade kiirtestil. Kõigi juhtude korral seega ei kinnitatud, et tegu oluks bakteri *E. canis* infektsiooniga. Koeri raviti doksütsükliiniga (5–10 mg/kg ööpäevas) 1–3 nädalat. Selle uuringu põhjal ei olnud võimalik teha lõplikke järeldusi diagnostika ja ravitulemuste määramatuse tõttu (järelanalüüsides oli väga vähe koeri).

Neljas aruanne (Villaescusa *et al.* 2015)²⁷ hõlmas 20 koerte monotsütaarse ehrlihhioosiga koera, kellel oli bakteri *E. canis* looduslik infektsioon. Diagnoos põhines kliinilistel nähtudel ja seroloogilisel uuringul või PCR-il. Koeri raviti vastavalt kavandatud annustamisele ja enamik ravitud koertest paranes kliiniliselt.

Üldiselt toetasid müügiloa hoidja viidatud kirjandusandmed bakteri *E. canis* infektsiooni kavandatud näidustust koertel vähe. Asjakohased tundlikkusandmed puudusid ja näidustuse toetuseks ei olnud kättesaadavad kontrolliga kliinilised uuringud. Olemas oli mõni juhtumisari, mis näis viitavat kliinilise seisundi paranemisele koertel, kellel oli äge või subkliiniline koerte monotsütaarse ehrlihhioos ja keda raviti doksütsükliiniga kavandatud annuses. Veterinaarravimite komitee märkis siiski, et Ronaxan on mitmes liikmesriigis näidustatud *E. canis*-e infektsioonide raviks, ilma et oleks tekkinud probleeme seoses efektiivsuse teatatud puudumisega. Seega järeldas veterinaarravimite komitee, et näidustus bakteri *Ehrlichia canis* põhjustatud koerte ehrlihhioosi raviks koertel on ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte jaoks vastuvõetav.

Bakteriga *E. canis* seotud vektorlevivate haiguste ravi näidustuse toetuseks kassidel viitas müügiloa hoidja efektiivsusandmetele avaldatud kirjanduses, mis koosnes seitsmest aruandest^{28, 29, 30, 31, 32, 33}.

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

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

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

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

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

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.

Kolm aruannet olid juhtumiuuringud või väike juhtumisari, mis hõlmas *Anaplasma fagotsütophium*'i põhjustatud granulotsüütse ehrlihhioosiga kasse, mistõttu neid ei peetud asjakohaseks. Kaks aruannet olid ülevaated ega sisaldanud algseid andmeid. Kaks aruannet jäid kavandatud näidustuse toetuseks alles.

Väljaandes Beaufile (1999)²⁸ kirjeldatakse uuringut, mis hõlmab 11 kassi, kellel olid *E. canis*'e kliinilised nähud ja positiivne seroloogia. Doksütsükliini manustati 7 kassile. Kassid tervenesisid kliiniliselt pärast mõnepäevast ravi. On teada, et Rickettsia-infektsioonide vastaseid antikehi saab määrata immunofluorestsentsanalüüsi ja ensüümimmuunsorptsioonanalüüsi (ELISA) tehnikatega, kuid *E. canis* võib ristreageerida *Ehrlichia* muude liikidega. Selles uuringus ei kasutatud juhtude kinnitamiseks PCRi, mida peetakse puuduseks.

Väljaandes Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ kaasati 3 looduslikult *E. canis*'ega (USA tüved) nakatunud kassi, keda raviti doksütsükliiniga. Kõik kassid olid *E. canis*'e spetsiifiliste antikehade suhtes negatiivsed, kuid *E. canis*'e-laadsete organismide infektsiooni kinnitas PCR. Kasse raviti doksütsükliiniga suuremates annustes kui praegu kavandatud. Kõik kassid said samal ajal muid ravimeid, sealhulgas prednisolooni, mis võib mõjutada tulemusi. Kassid paranesid kliiniliselt mõne päevaga pärast ravi alustamist.

Müügiloa hoidja esitatud andmed toetavad *E. canis*-infektsiooni ravi kavandatud näidustust kassidel väga vähe. Farmakokineetika või asjakohased farmakodünaamika andmed annuse ja efektiivsuse toetamiseks ei olnud kättesaadavad ning näidustuse toetuseks ei olnud kontrolliga kliinilisi uuringuid, mis tuginesid väga vähestele juhtumiaruannetele. Ainult ühe aruande andmed, sealhulgas 11 kassi kohta, pärinevad Euroopast ning nendel juhtudel diagnoositi ainult seroloogiliselt ja seega ei saa välistada ristreaktsiooni *Ehrlichia* spp. muude liikidega. Bakterioloogiline tervenemine pärast ravi on ebaselge, kuid eeldatavalt mitte täielik kõigil ravitud kassidel. Nende puuduste tõttu järeltas veterinaarravimite komitee, et kasside ehrlihhioosi näidustus tuleb kustutada.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.3 „Vastunäidustused“

Müügiloa hoidja esitas vastunäidustuste loetelu (ülitundlikkus, neeru- või maksapuudulikkus, oksendamise või düsfagiaga seotud haigused, teadaolev valgustundlikkus, kasutamine kutsikatel ja kassipoegadel enne hambaemaili moodustumise lõppu), mis kõik olid olemas heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes. Veterinaarravimite komitee järeltas, et vastunäidustuste loetelu on vastuvõetav, kui viimast seda kohandatakse veidi dokumentide kvaliteedi läbivaatamise uusima malli järgi.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4 „Erihoiatused iga loomaliigi kohta“

Müügiloa hoidja kavatses esitada ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes erihoiatuse seoses bakteri *E. canis* ravi soovitusetega, sealhulgas märkuse seoses vajadusega ravida rasket või kroonilist ehrlihhioosi kauem kui 28 päeva. Tekst tuletati varem heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes eri lõikudest ning veterinaarravimite komitee kiitis selle väikeste muudatustega heaks.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.5 „Ettevaatusabinõud“

Müügiloa hoidja soovitus manustada tablette koos toiduga, et vältida oksendamist, peeti vastuvõetavaks ja see oli juba olemas enamiku liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Peeti vastuvõetavaks väidet, et tetratsükliinide kasutamine hammaste arenguperioodil võib põhjustada hammaste värvuse muutust.

Kooskõlas antimikroobse resistentsuse soovitustega lisati hoiatused veterinaarravimite komitee suunistes antimikroobseid aineid sisaldavate veterinaarravimite ravimi omaduste kokkuvõtte kohta (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Müügiloo hoidja kavandatud tekst lõigus „*Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule*” vaadati läbi vastavalt veterinaarravimite komitee veterinaarravimite kasutajaohutuse suunistele ja dokumentide kvaliteedi läbivaatamise uusimale mallile ning seda laiendati, et lisada ka risttundlikkuse riski ja juhusliku allaneelamisega seotud võimalike kõrvaltoimete teave.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.6 „Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)”

Lisati riikliku müügiloo ravimi omaduste kokkuvõtetes nimetatud asjakohased kõrvaltoimed. Turustamisjärgse ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal oli seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus „väga harv”. Usaldusväärsete kliiniliste uuringute andmete puudumise tõttu järelendas veterinaarravimite komitee, et ravimiohutuse järelevalve andmed pakuvad tõenäoliselt esindavamalt sagedust, arvestades ravimi laialdast kasutamist alates müügiloo andmisest.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.7 „Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil”

Müügiloo hoidja kavatses mitte soovitada Ronaxani kasutamist tiinuse ajal ja kooskõlas varem heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetega ning veterinaarravimite komitee toetas seda ettepanekut.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 „Koostoimed”

Epilepsiavastaste ravimite koostoimele soovitati lisaks barbituraatidele ja fenütoiinile lisada karbamasepiin. Lisaks märgiti, et mõnes liikmesriigis oli ravimi omaduste kokkuvõttes hoiatus, et doksütsükliin võib suurendada antitrombootiliste ravimite toimet, sest tetratsükliinid pärssivad protrombiini aktiivsust plasmas. Peale selle soovitati lisada üldavaldus, et multivalentssed katioonid (nt kaltsium, magneesium, alumiinium ja raud) vähendavad doksütsükliini imendumist, nagu on märgitud ravimi omaduste kokkuvõtetes mitmes liikmesriigis.

Kuigi eespool esitatud sõnastuse põhjendamiseks ei esitatud teaduskirjandust, on kirjeldatud koostoimed veterinaarias hästi teada. Seega soovitas veterinaarravimite komitee säilitada see teave ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.9 „Annustamine ja manustamisviis”

Annustamisskeem: kõigil koerte ja kasside näidustustel kavatseti kasutada annust 10 mg/kg ööpäevas. Ravi kavandatud kestus oli ägeda respiratoorse infektsiooni korral 7 päeva, kroonilise hingamisteede infektsiooni korral 10 päeva, nahainfektsiooni korral 21 päeva ja ehrlihioosi korral 28 päeva.

Kavandatud annuse toetuseks viitas müügiloo hoidja doksütsükliini farmakokineetilistele/farmakodünaamilistele omadustele, mis olid esitatud esialgsetes müügiloo taotlustes, uuele farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsile ning avaldatud kirjandusele.

Müügiloo hoidja tehtud uus farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs, mis põhines annusel 10 mg/kg ööpäevas, tõendas, et MIC-väärtus 0,125 µg/ml koertel ja 0,03 µg/ml kassidel andis tõenäosuse saavutada sihtväärtus vähemalt 90%.

Koerte korral toetas farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs mõneti annuse 10 mg/kg efektiivsust, kuigi oli viiteid, et eelistatav on suurem annus, sest 0,125 µg/ml piirväärtus ei katnud

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

sihtpatogeenide kogu metsiktüübi populatsiooni. Samas märgiti, et sama oli ka kahes liikmesriigis heaks kiidetud suurema annuse 20 mg/kg korral. Kassidel ei toetanud farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs annust 10 mg/kg, sest kassidel esines valkudega seondumist rohkem kui koertel. Lisaks, suurema annuse 20 mg/kg kasutamisel on enamikul sihtpatogeenidel MIC-väärtus üle farmakokineetika/farmakodünaamika piirväärtuse (annuse 20 mg/kg korral 0,06 µg/ml).

Esmase müügiloa taotlusest ei saadud annuse iseloomustamise kliinilisi uuringuid. Algses hingamisteede ja nahainfektsioonide kliinilises uuringus kasutati annust 10 mg/kg ööpäevas, kuid nende uuringute põhjal ei olnud võimalik teha kindlaid järeldusi efektiivsuse kohta, sest uuringute ülesehituses oli puudusi. Koorte ehrlihhiioosi vastase efektiivsuse toetamiseks esitatud juhtumisarjad võivad anda mõningast toetust annusele 10 mg/kg ööpäevas. Lisaks märgiti, et hingamisteede infektsioonide ravi rahvusvahelistes konsensusuunistes soovitatakse annust 10 mg/kg ööpäevas (Lappin *et al.*, 2017)¹².

Kokkuvõttes andis farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs mõningast toetust annusele 10 mg/kg ööpäevas koertel, kuid mitte kassidel. Annuse suurendamine annuseni 20 mg/kg ei suurenda oluliselt nende bakteriisolaatide protsenti, mida peetakse doksütsükliini suhtes tundlikuks koertel ja kassidel, ning on risk, et suurem annus võib vähendada ravimi gastrointestinaalset talutavust (Savadelis *et al.*, 2018)³⁵. Tuginedes sellele ja asjaolule, et annus 10 mg/kg ööpäevas oli heaks kiidetud enamikus liikmesriikides, kus seda on kasutatud koertel ja kassidel aastaid, ilma et oleks probleeme efektiivsuse puudumise teadetega, järeldas veterinaarravimite komitee, et annuse 10 mg/kg võib heaks kiita hingamisteede infektsioonide ja ehrlihhiioosi raviks koertel ja kassidel.

Ravi kestuse osas ei peetud asjakohaseks laiendada hingamisteede näidustust, et tuvastada konkreetselt ägedad ja kroonilised hingamisteede infektsioonid, ning seetõttu järeldas veterinaarravimite komitee, et eraldi annustamissoovitused ägedate ja krooniliste infektsioonide jaoks ei ole vastuvõetavad. Praegu heaks kiidetud ravikestuste alusel järeldas veterinaarravimite komitee, et koorte ja kasside hingamisteede infektsioonide ravi kestuseks tuleb märkida 5–10 päeva. Ravi kestus võimaldaks ka veterinaararstil teha kliinilisi otsuseid, täpsustamata pikemat ravi kestust, mis ei pruugi olla vajalik.

Nahainfektsioonide korral kavandas müügiloa hoidja ravi kestuseks 21 päeva, viidates ISCAIDI soovitudele (Hillier *et al.*, 2014)¹⁵. See oli uus ravikestus, mis puudub praegu heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja seega ei ole see praeguses menetluses vastuvõetav. Veterinaarravimite komitee järeldas siiski, et kasside ja koorte nahainfektsioonide näidustuse kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne ning kõik viited sellele näidustusele tuleb ravimiteabest kustutada.

E. canis'e raviks koertel pidas veterinaarravimite komitee vastuvõetavaks kavandatud ravikestust 28 päeva, mis on mitmes liikmesriigis varem heaks kiidetud. Kuigi esitatud kliinilistes andmetes oli puudusi, järeldas veterinaarravimite komitee, et esitatud uuringud toetavad piisavalt ravi kestust.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.10 „Üleannustamine“

Müügiloa hoidja kavandatud tekst ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.10 jaoks Ronaxani ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes ühendati kõigist nende liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetest, kus Ronaxan on heaks kiidetud. Andmed pärinesid esmastest müügiloa taotlustes sisaldunud ohutusuuringutest sihtloomadel. Veterinaarravimite komitee pidas sõnastust väikeste muudatustega vastuvõetavaks.

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

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 5.1 „Farmakodünaamilised omadused“

Lõigu kavandatud teksti ajakohastati kooskõlas veterinaarravimite komitee suunistega antimikroobseid aineid sisaldavate veterinaarravimite ravimi omaduste kokkuvõtte kohta (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Lisati asjakohane teave sihtbakterite omandatud resistentsuse ja tundlikkuse molekulaargeneetika kohta. Veterinaarravimite komitee järeldas, et kavandatud tekst on vastuvõetav muudatustega (st lisatakse tundlikkusandmete kogumisaja teave, kustutatakse näidustuste hulka enam mitte kuuluvate sihtpatogeenide tundlikkusandmed, kustutatakse kaasresistentsuse mitteavastamise teade ja viide farmakokineetilistele/farmakodünaamilistele piirväärtustele, sest seda teavet on ravimi määrajal eeldatavasti keerukas tõlgendada).

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 5.2 „Farmakokineetilised andmed“

Veterinaarravimite komitee järeldas, et müügiloa hoidja kavandatud tekst imendumise, jaotumise ja eritumise kohta on muudatustega vastuvõetav.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Kasulikkuse ja riski hindamine toimub direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kontekstis, et ühtlustada veterinaarravimi Ronaxani ja sarnaste nimetuste müügiloa tingimused ELis. Esildise tulemusel ühtlustatakse ravimiteave täielikult. Käesolevas hindamises keskendutakse ühtlustamise küsimustele, mis võivad muuta kasulikkuse ja riski tasakaalu.

Ronaxani turustatakse tablettidena, mis sisaldavad toimeainena 20 mg, 100 mg või 250 mg doksütsükliinhüklaati. Doksütsükliin kuulub tetratsükliini rühma ning toimib paljude grampositiivsete ja gramnegatiivsete patogeenide vastu.

Kasulikkuse hindamine

Esitatud andmete alusel saab toetada järgmisi Ronaxani näidustusi.

Koerad

Doksütsükliini suhtes tundlike patogeenide *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. põhjustatud hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia ravi.

Bakteri *Ehrlichia canis* põhjustatud koerte ehrlihhioosi ravi.

Kassid

Doksütsükliini suhtes tundlike patogeenide *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. põhjustatud hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia ravi.

Hingamisteede infektsioonide ravi näidustuse toetuseks esitas müügiloa hoidja *in vitro* tundlikkuse, farmakokineetika ja farmakokineetilise/farmakodünaamilise modelleerimise meetodi andmete, Ronaxani esmase müügiloa taotlusest kliinilise efektiivsuse andmete ja kirjanduspõhjenduste kombinatsiooni.

Koerte ehrlihhioosi ravi näidustust toetasid avaldatud efektiivsusandmed.

Annustamisskeemi toetas farmakokineetika/farmakodünaamika lähenemisviis, sh sihtbakterite tundlikkuse ajakohased andmed ja/või kirjandusandmed.

Riskihindamine

Soovitatud annustamisskeeme ei ole suurendatud võrreldes juba heakskiidetud näidustustega ning näidustusi ei ole laiendatud võrreldes juba heakskiidetud näidustustega. Seega ei tekitanud sihtloomade ohutuse, keskkonnariski ja kasutajaohutuse hindamine uusi probleeme.

Riskijuhtimis- või riskileevendusmeetmed

Ronaxani ühtlustatud ravimiteave sisaldab teavet, mida on vaja ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks sihtliigil.

Ravimiteabes esitatud ühtlustatud hoiatusi ja ettevaatusmeetmeid peetakse piisavaks, et tagada ravimi ohutus sihtloomadele ja kasutajatele.

Täiendatud on loomadel kasutamise ettevaatusmeetmeid, et arvestada kehtivaid antimikroobse resistentsusega seotud ettevaatusmeetmete soovitusi. Lisaks ajakohastati sihtbakterite resistentsuse ja tundlikkuse andmete teavet kooskõlas veterinaarravimite komitee suunistega antimikroobseid aineid sisaldavate veterinaarravimite ravimi omaduste kokkuvõtte kohta (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.6 lisati teave, et tetratsükliinide kasutamine hammaste arenguperioodil võib põhjustada hammaste värvuse muutust, ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.3 lisati vastunäidustus mitte kasutada ravimit kutsikatel ja kassipoegadel enne hambaemali moodustumise lõppu.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang ja järeldused

On esitatud andmed, mis toetavad Ronaxani efektiivsust koerte ja kasside hingamisteede infektsioonide ning koerte ehrlihioosi ravis. Hingamisteede näidustuse korral loetletud sihtpatogeenide resistentsusolukorda peeti soodsaks.

Ei ole esitatud andmeid, mis võiksid seada kahtluse alla, kas sihtloomad taluvad Ronaxani hästi ning kas see ohustab ettenähtud kasutamisel kasutajaid ja keskkonda. Ravimiteabesse on lisatud asjakohased ettevaatusmeetmed.

Olles kaalutlenud esildise aluseid ja müügiloa hoidja esitatud andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee arutas esildise eesmärgi ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte;
- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidjate kavandatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning arutas kõiki esitatud andmeid,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta Ronaxani ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube. Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 20 mg tabletid koertele ja kassidele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab:

Toimeaine:

Doksütsükliin (doksütsükliinhükladina)..... 20 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Helekollased kuni kollased, kaksikkumerad, ümmargused, poolitusjoonega tabletid.

Tabletid võib jagada kaheks võrdseks osaks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Koerad ja kassid.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Koerad

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. põhjustatud doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

Ehrlichia canis 'est põhjustatud koerte ja kasside erlihioosi raviks.

Kassid

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. põhjustatud doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada neeru- või maksapuudulikkusega loomadel.

Mitte kasutada loomadel, kellel esinevad oksendamise või düsfaagiaga seotud haigused (vt ka lõik 4.6).

Mitte kasutada loomadel, kellel on teadaolev valgustundlikkus (vt ka lõik 4.6).

Ärge kasutage kutsikatel ega kassipoegadel enne hambaemali moodustumist.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Ehrlichia canis 'e infektsioon: ravi tuleb alustada kliiniliste nähtude ilmnemisel. Patogeeni ei ole võimalik alati täielikult hävitada, kuid ravi 28 päeva jooksul põhjustab tavaliselt kliiniliste nähtude kadumise ja bakteriaalse koormuse vähenemise. Ravi pikem kestus, mis põhineb vastutava veterinaari tehtud kasu/riski

suhte hinnangul, võib olla vajalik eriti raske või kroonilise erlihhiioosi korral. Kõiki ravitud patsiente tuleb regulaarselt jälgida, isegi pärast kliinilist paranemist.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Tablette tuleb manustada koos toiduga, et vältida oksendamist ja vähendada söögitoru ärrituse ohtu.

Ravimit tuleb noortele loomadele manustada ettevaatlikult, sest tetratsükliinide klassi ravimid võivad hammaste arengu käigus manustamisel põhjustada hammaste püsivat värvimuutust. Samas on inimintervishoiu kohta käivas kirjanduses näidatud, et doksütsükliin põhjustab selliseid kõrvalekaldeid vähem kui teised tetratsükliinid, kuna see vähendab kaltsiumi kelaatimist.

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema sihtpatogeenide tuvastamisel ja tundlikkuse testimisel. Kui seda pole võimalik teha, peaks ravi põhinema epidemioloogilisel teabel ja teadmistel sihtpatogeenide tundlikkuse kohta kohalikul/piirkondlikul tasandil.

Veterinaarravimi kasutamine, mis erineb ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhistest, võib ristiresistentsuse tõttu suurendada doksütsükliinile resistentsete bakterite levimust ja vähendada teiste tetratsükliinidega ravimise efektiivsust.

Veterinaarravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete ainete osas kohaldatavaid eeskirju.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on doksütsükliini või teiste tetratsükliinide suhtes ülitundlikud, peaksid veterinaarravimiga kokkupuudet vältima, ning veterinaarravimit käsitsedes tuleb kanda kinnastest isikukaitsevahendeid. Nahaärrituse korral pöörduge viivitamata arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Juhuslik allaneelamine, eriti lastel, võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt oksendamist. Juhusliku allaneelamise vältimiseks tuleb blistrid asetada tagasi välispakendisse ja hoida turvalises kohas. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Spontaansete teadete kohaselt on väga harva teatatud seedetrakti kõrvaltoimetest, sh oksendamine, iiveldus, süljeeritus, söögitorupõletik ja kõhulahtisus.

Pärast tetratsükliinravi võib kokkupuutel intensiivse päikesevalguse või ultraviolettkiirgusega tekkida valgustundlikkus ja fotodermatiit. (Vt ka lõiku 4.3).

Tetratsükliini kasutamine hammaste kasvamise ajal võib põhjustada hammaste värvimuutust.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottide ja küülikutega ei ole näidanud doksütsükliini teratogeenset ega embrüotoksilist toimet. Kuna aga loomaliikide kohta teavet ei ole, ei ole kasutamine tiinuse ajal soovitatav.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksütsükliini ei tohi kasutada koos teiste antibiootikumidega, eriti bakteritsiidsete ravimitega, nagu beetalaktaamid. Võib tekkida ristiresistentsus tetratsükliinide suhtes.

Doksütsükliini poolväärtusaeg väheneb barbituraatide, fenütoiini ja karbamasepiini samaaegsel manustamisel.

Antikoagulantravi saavatel uuringus osalejatel võib olla vajalik annuse kohandamine, sest tetratsükliinid protrombiini plasma aktiivsust.

Vältida tuleb suukaudsete absorbaatide, antatsiidide ja preparaatide, sealhulgas mitmevalentsete kationide, samaaegset manustamist, sest need vähendavad doksütsükliini kättesaadavust.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Annus on 10 mg doksütsükliini kehamassi 1 kg kohta ööpäevas, mis vastab ühele tabletile kehamassi 2 kg kohta. Et kindlustada õige doosi manustamine ja vältida üle- või alaannustamist, peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Annuse kohandamiseks võib tabletid jagada kaheks võrdseks osaks. Päevase annuse võib jagada kaheks võrdseks osaks. Ravi kestust võib kohandada sõltuvalt kliinilisest ravivastusest pärast kasu/riski hindamist veterinaari poolt.

Haigus	Annustamisrežiim	Ravi kestus
Hingamisteede infektsioon	10 mg/kg päevas	5–10 päeva
Koorte ja kasside erlihhiios	10 mg/kg päevas	28 päeva.

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Oksendamine võib tekkida koortel, kellele on manustatud 5-kordne soovitatav annus. Koortel täheldati 5-kordse üleannustamise korral ALATi, GGT, ALPi ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Ei rakendata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; tetratsükliinid.
ATCvet kood: QJ01AA02

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Doksütsükliin on laia toimespektriga tetratsükliiniklassi antibiootikum, mis toimib suure hulga grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite, sealhulgas nii aeroobsete kui ka anaeroobsete liikide vastu.

Doksütsükliin pärssib bakteriaalsete valkude sünteesi, sidudes 30-S ribosoomi alamüksustega. See häirib aminoatsetüül-tRNA seondumist mRNA ribosoomikompleksi aktseptorsaidiga ja takistab aminohapete seostumist pikenevate peptiidahelatega; doksütsükliinil on valdavalt bakteriostaatiline toime.

Doksütsükliin tungib bakterirakkudesse nii aktiivse transpordi kui ka passiivse difusiooni teel. Tetratsükliiniklassi antibiootikumide suhtes omandatud resistentsuse peamised mehhanismid hõlmavad aktiivset väljavoolu ja ribosoomide kaitset. Kolmas mehhanism on ensümaatiline lagunemine. Resistentsust vahendavaid geene võib kanda plasmiididel või transposoonidel, näiteks *tet(M)*, *tet(O)* ja *tet(B)*, mida võib leida nii grampositiivsetest kui ka gramnegatiivsetest organismidest, sealhulgas kliinilistest isolaatidest.

Ristresistentsus teiste tetratsükliinide suhtes on tavaline, kuid sõltub resistentsuse tekitamise mehhanismist. Tänu suuremale lipolahustuvusele ja võimele läbida rakumembraane (võrreldes tetratsükliiniga) on doksütsükliin mikroorganismide suhtes teataval määral efektiivne, kuna väljutuspumpade kaudu on omandatud resistentsus tetratsükliinide suhtes. Kuid ribosoomi kaitsevalkude poolt vahendatud resistentsus tekitab ristresistentsust doksütsükliini suhtes.

Ajavahemikus 2017 kuni 2018 koguti käimasolevate Euroopa seireuuringute raames sihtbakterite kohta järgmisi MIC-väärtusi:

Bakteriaalne patogeen	Päritolu (<i>uuritud tüvede arv</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Koer – hingamistrakt (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Koer – hingamistrakt (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Koer – hingamistrakt (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Koer – hingamistrakt (77)	0,12	0,25

Ehrlichia canis’e antibiootikumitundlikkuse andmed on piiratud.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist on doksütsükliini biosaadavus koertel 45% ja kassidel 48%. Maksimaalne kontsentratsioon 4,5 µg/ml (koerad) ja 3,8 µg/ml (kassid) saavutatakse 3 tunni jooksul pärast suukaudset manustamist, mis kinnitab, et doksütsükliin imendub seedetraktist kiiresti.

Jaotumine

Doksütsükliin jaotub oma füüsikaliste ja keemiliste omaduste tõttu laialdaselt kogu organismis, kuna see on hästi lipolahustuv. Jaotusmaht on koertel 1,72 l/kg ja kassidel 0,9 l/kg, mis tähendab, et doksütsükliin levib verest kudedesse. Avaldatud kirjanduses on koertega seotud valkude seondumine 91,75% ±0,63 ja 91,4%. Üks artikkel väidab, et valgu sidumine on kasside puhul 98,35% (±0,24).

Koe kontsentratsioonid, välja arvatud nahk, on üldiselt kõrgemad plasmatasemetest, sealhulgas eritumisorganites (maks, neerud ja soolestik) ja kopsudes.

Eliminatsioon

Pärast ühekordset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) koertel ja kassidel vastavalt 7,84 tundi ja 5,82 tundi. Eliminatsioon toimub muutumatul kujul (90%) rooja kaudu (ligikaudu 75%), uriini kaudu (ligikaudu 25%) ja vähem kui 5% sapijuhade kaudu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blister välispakendis.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Blisterpakendid (polüvinüülkloriid-atsetüülkloriid kompleks ja alumiiniumfoolium) sisaldavad 10 tabletti, mis on pakendatud pappkarpi.

Pappkarp, milles on 2 blistrit 10 tabletiga

Pappkarp, milles on 5 blistrit 10 tabletiga

Pappkarp, milles on 10 blistrit 10 tabletiga

Pappkarp, milles on 50 blistrit 10 tabletiga

Pappkarp, milles on 100 blistrit 10 tabletiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Täidetakse riiklikult.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp, milles on 2 × 10 tabletti, 5 × 10 tabletti, 10 × 10 tabletti, 50 × 10 tabletti ja 100 × 10 tabletti

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 20 mg tabletid koertele ja kassidele
doksütsükliinhüklaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab:
Doksütsükliin (doksütsükliinhüklaadina)..... 20 mg

3. RAVIMVORM

Tabletid

4. PAKENDI SUURUS(ED)

2 × 10 tabletti
5 × 10 tabletti
10 × 10 tabletti
50 × 10 tabletti
100 × 10 tabletti

5. LOOMALIIGID

Koerad ja kassid

6. NÄIDUSTUS(ED)**7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne manustamine.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

10. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {kuu/aasta}

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blister välispakendis.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Täidetakse riiklikult.

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

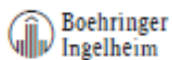
MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister sisaldab 10 tabletti

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 20 mg tabletid koertele ja kassidele
doksütsükliinhüklaid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI



3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {kuu/aasta}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT:
<Ravimile antud nimi> 20 mg tabletid koertele ja kassidele

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:
Täidetakse riiklikult.

Partii vabastamise eest vastutav tootja:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Prantsusmaa

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 20 mg tabletid koertele ja kassidele
doksütsükliinhüklaat

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab:

Toimeaine:

Doksütsükliin (doksütsükliinhüklaadina)..... 20 mg

Helekollased kuni kollased, kaksikkumerad, ümmargused, poolitusjoonega tabletid.
Tabletid võib jagada kaheks võrdseks osaks.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Koerad

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

Ehrlichia canis 'e poolt põhjustatud koerte ja kasside erlihioosi (haiguse, mida kannavad edasi puugid) raviks.

Kassid

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. põhjustatud doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada neeru- või maksapuudulikkusega loomadel.

Mitte kasutada loomadel, kellel esinevad oksendamise või düsfaagiaga seotud (neelamisraskused) haigused (vt ka lõik Kõrvaltoimed).

Mitte kasutada loomadel, kellel on teadaolev valgustundlikkus (vt ka lõik Kõrvaltoimed).

Ärge kasutage kutsikatel ega kassipoegadel enne hambaemali moodustumist.

6. KÕRVALTOIMED

Spontaansete teadete kohaselt esineb väga harva seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid, sh oksendamine, iiveldus (olenevalt looma haigestumisest), süljeeritus, söögitorupõletik (söögitoru ärritus) ja kõhulahtisus. Pärast tetratsükliinravi võib kokkupuutel intensiivse päikesevalguse või ultravioletvalgusega tekkida valgustundlikkus ja fotodermatiit (nahaärritus). (Vt ka lõik Vastunäidustused).

Tetratsükliini kasutamine hammaste kasvamise ajal võib põhjustada hammaste värvimuutust.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Koerad ja kassid.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Suukaudseks manustamiseks.

Annus on 10 mg doksütsükliini kehamassi 1 kg kohta ööpäevas, mis vastab ühele tabletile 2 kg kehamassi kohta. Päevase annuse võib jagada kaheks võrdseks osaks. Ravi kestust võib kohandada sõltuvalt kliinilisest ravivastusest pärast kasu/riski hindamist veterinaari poolt.

Haigus	Annustamisrežiim	Ravi kestus
Hingamisteede infektsioon	10 mg/kg päevas	5–10 päeva
Koerte ja kasside erlihhoos	10 mg/kg päevas	28 päeva

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Et kindlustada õige doosi manustamine ja vältida üle- või alaannustamist, peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Annuse kohandamiseks võib tabletid jagada kaheks võrdseks osaks. Oksendamise vältimiseks tuleb tablette manustada koos toiduga.

10. KEELUAEG

Ei rakendata.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blistrit välispakendis.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Loomaarstile

Ehrlichia canis’e infektsioon: ravi tuleb alustada kliiniliste nähtude ilmnemisel. Patogeeni ei ole võimalik alati täielikult hävitada, kuid ravi 28 päeva jooksul põhjustab tavaliselt kliiniliste nähtude kadumise ja bakteriaalse koormuse vähenemise. Ravi pikem kestus, mis põhineb vastutava loomaarsti tehtud kasu/riski suhte hinnangul, võib olla vajalik eriti raske või kroonilise erlihhoosi korral. Kõiki ravitud patsiente tuleb regulaarselt jälgida, isegi pärast kliinilist paranemist.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Tablette tuleb manustada koos toiduga, et vältida oksendamist ja vähendada söögitoru ärrituse ohtu.

Ravimit tuleb noortele loomadele manustada ettevaatlikult, sest tetratsükliinide klassi ravimid võivad hammaste arengu käigus manustamisel põhjustada hammaste püsivat värvimuutust. Samas on inimintervishoiu kohta käivas kirjanduses näidatud, et doksütsükliin põhjustab selliseid kõrvalekaldeid vähem kui teised tetratsükliinid, kuna see vähendab kaltsiumi kelaatimist.

Loomaarstile

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema sihtpatogeenide tuvastamisel ja tundlikkuse testimisel. Kui see pole võimalik, peaks ravi põhinema epidemioloogilisel teabel ja teadmistel sihtpatogeenide tundlikkuse kohta kohalikul/piirkondlikul tasandil.

Teabelehes toodud juhistest erineva veterinaarravimi kasutamine võib ristiresistentsuse tõttu suurendada doksütsükliinile resistentsete bakterite levimist ja vähendada teiste tetratsükliinidega ravimise efektiivsust. Veterinaarravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete ainete osas kohaldatavaid eeskirju.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on doksütsükliini või teiste tetratsükliinide suhtes ülitundlikud, peaksid veterinaarravimiga kokkupuudet vältima, ning veterinaarravimit käsitsedes tuleb kanda kinnastest isikukaitsevahendeid. Nahaärrituse korral pöörduge viivitamata arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Juhuslik allaneelamine, eriti lastel, võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt oksendamist. Juhusliku allaneelamise vältimiseks tuleb blistrid asetada tagasi välispakendisse ja hoida turvalises kohas. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Tiinus ja laktatsioon

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud doksütsükliini teratogeenset või embrüotoksilist mõju (embrüoformatsioonid või deformatsioonid). Kuna aga loomaliikide kohta teavet ei ole, ei ole kasutamine tiinuse ajal soovitatav.

Kasutada ainult vastavalt ravimit välja kirjutanud loomaarsti poolt tehtud kasu/riski hinnangutele.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksütsükliini ei tohiks kasutada koos teiste antibiootikumidega, eriti bakteritsiidsete ravimitega, nagu beetalaktaamid (näiteks penitsilliin, ampitsilliin). Võib tekkida ristiresistentsus tetratsükliinide suhtes. Doksütsükliini poolväärtusaeg väheneb barbituraatide (teatud tüüpi sedatiivid või rahustid), fenütoiini ja karbamasepiini (kaks epilepsiaravimit) samaaegsel manustamisel.

Antikoagulantidega (verevedeldajad) ravitavatel uuringus osalejatel võib osutuda vajalikuks annust kohandada, kuna tetratsükliinid pärssivad protrombiini plasma aktiivsust.

Vältida tuleb suukaudsete absorbentide, antatsiidide (maokaitsevahendid) ja preparaatide, sealhulgas mitmevalentsete katioonide samaaegset manustamist, sest need vähendavad doksütsükliinide kättesaadavust.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Oksendamine võib tekkida koertel, kellele on manustatud 5-kordne soovitatav annus. Koertel täheldati 5-kordse üleannustamise korral ALATi, GGT, ALPi ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige palun oma loomaarstilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

15. LISAINFO

Pakendi suurused:

2 × 10 tabletti, 5 × 10 tabletti, 10 × 10 tabletti, 50 × 10 tabletti või 100 × 10 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lisaküsimuste tekkimisel veterinaarravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 100 mg tabletid koertele ja kassidele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab:

Toimeaine:

Doksütsükliin (doksütsükliinhükladina)..... 100 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Helekollased kuni kollased, kaksikkumerad, ümmargused, poolitusjoonega tabletid.

Tabletid võib jagada kaheks võrdseks osaks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Koerad ja kassid.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Koerad

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. põhjustatud doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

Ehrlichia canis 'est põhjustatud koerte ja kasside erlihioosi raviks.

Kassid

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. põhjustatud doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada neeru- või maksapuudulikkusega loomadel.

Mitte kasutada loomadel, kellel esinevad oksendamise või düsfaagiaga seotud haigused (vt ka lõik 4.6).

Mitte kasutada loomadel, kellel on teadaolev valgustundlikkus (vt ka lõik 4.6).

Ärge kasutage kutsikatel ega kassipoegadel enne hambaemali moodustumist.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Ehrlichia canis 'e infektsioon: ravi tuleb alustada kliiniliste nähtude ilmnemisel. Patogeeni ei ole võimalik alati täielikult hävitada, kuid ravi 28 päeva jooksul põhjustab tavaliselt kliiniliste nähtude kadumise ja bakteriaalse koormuse vähenemise. Ravi pikem kestus, mis põhineb vastutava veterinaari tehtud kasu/riski

suhte hinnangul, võib olla vajalik eriti raske või kroonilise erlihhoosi korral. Kõiki ravitud patsiente tuleb regulaarselt jälgida, isegi pärast kliinilist paranemist.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Tablette tuleb manustada koos toiduga, et vältida oksendamist ja vähendada söögitoru ärrituse ohtu.

Ravimit tuleb noortele loomadele manustada ettevaatlikult, sest tetratsükliinide klassi ravimid võivad hammaste arengu käigus manustamisel põhjustada hammaste püsivat värvimuutust. Samas on inimintervishoiu kohta käivas kirjanduses näidatud, et doksütsükliin põhjustab selliseid kõrvalekaldeid vähem kui teised tetratsükliinid, kuna see vähendab kaltsiumi kelaatimist.

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema sihtpatogeenide tuvastamisel ja tundlikkuse testimisel. Kui seda pole võimalik teha, peaks ravi põhinema epidemioloogilisel teabel ja teadmistel sihtpatogeenide tundlikkuse kohta kohalikul/piirkondlikul tasandil.

Veterinaarravimi kasutamine, mis erineb ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhistest, võib ristiresistentsuse tõttu suurendada doksütsükliinile resistentsete bakterite levimust ja vähendada teiste tetratsükliinidega ravimise efektiivsust.

Veterinaarravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete ainete osas kohaldatavaid eeskirju.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on doksütsükliini või teiste tetratsükliinide suhtes ülitundlikud, peaksid veterinaarravimiga kokkupuudet vältima, ning veterinaarravimit käsitsedes tuleb kanda kinnastest isikukaitsevahendeid. Nahaärrituse korral pöörduge viivitamata arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Juhuslik allaneelamine, eriti lastel, võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt oksendamist. Juhusliku allaneelamise vältimiseks tuleb blistrid asetada tagasi välispakendisse ja hoida turvalises kohas. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Spontaansete teadete kohaselt on väga harva teatatud seedetrakti kõrvaltoimetest, sh oksendamine, iiveldus, süljeeritus, söögitorupõletik ja kõhulahtisus.

Pärast tetratsükliinravi võib kokkupuutel intensiivse päikesevalguse või ultraviolettkiirgusega tekkida valgustundlikkus ja fotodermatiit. (Vt ka lõiku 4.3).

Tetratsükliini kasutamine hammaste kasvamise ajal võib põhjustada hammaste värvimuutust.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottide ja küülikutega ei ole näidanud doksütsükliini teratogeenset ega embrüotoksilist toimet. Kuna aga loomaliikide kohta teavet ei ole, ei ole kasutamine tiinuse ajal soovitatav.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksütsükliini ei tohi kasutada koos teiste antibiootikumidega, eriti bakteritsiidsete ravimitega, nagu beetalaktaamid. Võib tekkida ristresistentsus tetratsükliinide suhtes.

Doksütsükliini poolväärtusaeg väheneb barbituraatide, fenütoiini ja karbamasepiini samaaegsel manustamisel.

Antikoagulantravi saavatel uuringus osalejatel võib olla vajalik annuse kohandamine, sest tetratsükliinid protrombiini plasma aktiivsust.

Vältida tuleb suukaudsete absorbaatide, antatsiidide ja preparaatide, sealhulgas mitmevalentsete kationide, samaaegset manustamist, sest need vähendavad doksütsükliini kättesaadavust.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Annus on 10 mg doksütsükliini kehamassi 1 kg kohta ööpäevas, mis vastab ühele tabletile kehamassi 10 kg kohta. Et kindlustada õige doosi manustamine ja vältida üle- või alaannustamist, peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Annuse kohandamiseks võib tabletid jagada kaheks võrdseks osaks. Päevase annuse võib jagada kaheks võrdseks osaks. Ravi kestust võib kohandada sõltuvalt kliinilisest ravivastusest pärast kasu/riski hindamist veterinaari poolt.

Haigus	Annustamisrežiim	Ravi kestus
Hingamisteede infektsioon	10 mg/kg päevas	5–10 päeva
Koorte ja kasside erlihhiios	10 mg/kg päevas	28 päeva.

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Oksendamine võib tekkida koortel, kellele on manustatud 5-kordne soovitatav annus. Koortel täheldati 5-kordse üleannustamise korral ALATi, GGT, ALPi ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Ei rakendata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; tetratsükliinid.
ATCvet kood: QJ01AA02

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Doksütsükliin on laia toimespektriga tetratsükliiniklassi antibiootikum, mis toimib suure hulga grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite, sealhulgas nii aeroobsete kui ka anaeroobsete liikide vastu.

Doksütsükliin pärssib bakteriaalsete valkude sünteesi, sidudes 30-S ribosoomi alamüksustega. See häirib aminoatsetüül-tRNA seondumist mRNA ribosoomikompleksi aktseptorsaidiga ja takistab aminohapete seostumist pikenevate peptiidahelatega; doksütsükliinil on valdavalt bakteriostaatiline toime.

Doksütsükliin tungib bakterirakkudesse nii aktiivse transpordi kui ka passiivse difusiooni teel. Tetratsükliiniklassi antibiootikumide suhtes omandatud resistentsuse peamised mehhanismid hõlmavad aktiivset väljavoolu ja ribosoomide kaitset. Kolmas mehhanism on ensümaatiline lagunemine. Resistentsust vahendavaid geene võib kanda plasmiididel või transposoonidel, näiteks *tet(M)*, *tet(O)* ja *tet(B)*, mida võib leida nii grampositiivsetest kui ka gramnegatiivsetest organismidest, sealhulgas kliinilistest isolaatidest.

Ristresistentsus teiste tetratsükliinide suhtes on tavaline, kuid sõltub resistentsuse tekitamise mehhanismist. Tänu suuremale lipolahustuvusele ja võimele läbida rakumembraane (võrreldes tetratsükliiniga) on doksütsükliin mikroorganismide suhtes teataval määral efektiivne, kuna väljutuspumpade kaudu on omandatud resistentsus tetratsükliinide suhtes. Kuid ribosoomi kaitsevalkude poolt vahendatud resistentsus tekitab ristresistentsust doksütsükliini suhtes.

Ajavahemikus 2017 kuni 2018 koguti käimasolevate Euroopa seireuuringute raames sihtbakterite kohta järgmisi MIC-väärtusi:

Bakteriaalne patogeen	Päritolu (<i>uuritud tüvede arv</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Koer – hingamistrakt (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Koer – hingamistrakt (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Koer – hingamistrakt (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Koer – hingamistrakt (77)	0,12	0,25

Ehrlichia canis’e antibiootikumitundlikkuse andmed on piiratud.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist on doksütsükliini biosaadavus koertel 45% ja kassidel 48%. Maksimaalne kontsentratsioon 4,5 µg/ml (koerad) ja 3,8 µg/ml (kassid) saavutatakse 3 tunni jooksul pärast suukaudset manustamist, mis kinnitab, et doksütsükliin imendub seedetraktist kiiresti.

Jaotumine

Doksütsükliin jaotub oma füüsikaliste ja keemiliste omaduste tõttu laialdaselt kogu organismis, kuna see on hästi lipolahustuv. Jaotusmaht on koertel 1,72 l/kg ja kassidel 0,9 l/kg, mis tähendab, et doksütsükliin levib verest kudedesse. Avaldatud kirjanduses on koertega seotud valkude seondumine 91,75% ±0,63 ja 91,4%. Üks artikkel väidab, et valgu sidumine on kasside puhul 98,35% (±0,24).

Koe kontsentratsioonid, välja arvatud nahk, on üldiselt kõrgemad plasmatasemetest, sealhulgas eritumisorganites (maks, neerud ja soolestik) ja kopsudes.

Eliminatsioon

Pärast ühekordset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) koertel ja kassidel vastavalt 7,84 tundi ja 5,82 tundi. Eliminatsioon toimub muutumatul kujul (90%) rooja kaudu (ligikaudu 75%), uriini kaudu (ligikaudu 25%) ja vähem kui 5% sapijuhade kaudu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida blister välispakendis.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Blisterpakendid (polüvinüülkloriid-atsetüülkloriid kompleks ja alumiiniumfoolium) sisaldavad 10 või 50 tabletti, mis on pakendatud pappkarpi.

Pappkarp, milles on 1 blisterit 50 tabletiga
Pappkarp, milles on 2 blisterit 10 tabletiga
Pappkarp, milles on 5 blisterit 10 tabletiga
Pappkarp, milles on 10 blisterit 10 tabletiga
Pappkarp, milles on 50 blisterit 10 tabletiga
Pappkarp, milles on 100 blisterit 10 tabletiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Täidetakse riiklikult.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp, milles on 1 x 50 tabletti, 2 x 10 tabletti, 5 x 10 tabletti, 10 x 10 tabletti, 50 x 10 tabletti ja 100 x 10 tabletti

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 100 mg tabletid koertele ja kassidele
doksütsükliinhüklaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab:
Doksütsükliin (doksütsükliinhüklaadina)..... 100 mg

3. RAVIMVORM

Tabletid

4. PAKENDI SUURUS(ED)

1 x 50 tabletti
2 x 10 tabletti
5 x 10 tabletti
10 x 10 tabletti
50 x 10 tabletti
100 x 10 tabletti

5. LOOMALIIGID

Koerad ja kassid

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne manustamine.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

10. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {kuu/aasta}

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blister välispakendis.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Täidetakse riiklikult.

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

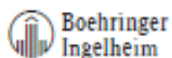
MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister sisaldab 10 tabletti ja 50 tabletti

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 100 mg tabletid koertele ja kassidele
doksütsükliinhüklaid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI



3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni: {kuu/aasta}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT:
<Ravimile antud nimi> 100 mg tabletid koertele ja kassidele

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:
Täidetakse riiklikult.

Partii vabastamise eest vastutav tootja:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Prantsusmaa

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 100 mg tabletid koertele ja kassidele
doksütsükliinhüklaad

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab:

Toimeaine:

Doksütsükliin (doksütsükliinhüklaadina)..... 100 mg

Helekollased kuni kollased, kaksikkumerad, ümmargused, poolitusjoonega tabletid.
Tabletid võib jagada kaheks võrdseks osaks.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Koerad

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

Ehrlichia canis 'e poolt põhjustatud koerte ja kasside erlihioosi (haiguse, mida kannavad edasi puugid) raviks.

Kassid

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. põhjustatud doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada neeru- või maksapuudulikkusega loomadel.

Mitte kasutada loomadel, kellel esinevad oksendamise või düsfaagiaga seotud (neelamisraskused) haigused (vt ka lõik Kõrvaltoimed).

Mitte kasutada loomadel, kellel on teadaolev valgustundlikkus (vt ka lõik Kõrvaltoimed).

Ärge kasutage kutsikatel ega kassipoegadel enne hambaemali moodustumist.

6. KÕRVALTOIMED

Spontaansete teadete kohaselt esineb väga harva seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid, sh oksendamine, iiveldus (olenevalt looma haigestumisest), süljeeritus, söögitorupõletik (söögitoru ärritus) ja kõhulahtisus. Pärast tetratsükliinravi võib kokkupuutel intensiivse päikesevalguse või ultravioletvalgusega tekkida valgustundlikkus ja fotodermatiit (nahaärritus). (Vt ka lõik Vastunäidustused).

Tetratsükliini kasutamine hammaste kasvamise ajal võib põhjustada hammaste värvimuutust.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Koerad ja kassid.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Suukaudseks manustamiseks.

Annus on 10 mg doksütsükliini kehamassi 1 kg kohta ööpäevas, mis vastab ühele tabletile 10 kg kehamassi kohta. Päevase annuse võib jagada kaheks võrdseks osaks. Ravi kestust võib kohandada sõltuvalt kliinilisest ravivastusest pärast kasu/riski hindamist veterinaari poolt.

Haigus	Annustamisrežiim	Ravi kestus
Hingamisteede infektsioon	10 mg/kg päevas	5–10 päeva
Koerte ja kasside erlihhiios	10 mg/kg päevas	28 päeva

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Et kindlustada õige doosi manustamine ja vältida üle- või alaannustamist, peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Annuse kohandamiseks võib tabletid jagada kaheks võrdseks osaks. Oksendamise vältimiseks tuleb tablette manustada koos toiduga.

10. KEELUAEG

Ei rakendata.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blistrit välispakendis.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Loomaarstile

Ehrlichia canis’e infektsioon: ravi tuleb alustada kliiniliste nähtude ilmnemisel. Patogeeni ei ole võimalik alati täielikult hävitada, kuid ravi 28 päeva jooksul põhjustab tavaliselt kliiniliste nähtude kadumise ja bakteriaalse koormuse vähenemise. Ravi pikem kestus, mis põhineb vastutava loomaarsti tehtud kasu/riski suhte hinnangul, võib olla vajalik eriti raske või kroonilise erlihhoosi korral. Kõiki ravitud patsiente tuleb regulaarselt jälgida, isegi pärast kliinilist paranemist.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Tablette tuleb manustada koos toiduga, et vältida oksendamist ja vähendada söögitoru ärrituse ohtu.

Ravimit tuleb noortele loomadele manustada ettevaatlikult, sest tetratsükliinide klassi ravimid võivad hammaste arengu käigus manustamisel põhjustada hammaste püsivat värvimuutust. Samas on inimintervishoiu kohta käivas kirjanduses näidatud, et doksütsükliin põhjustab selliseid kõrvalekaldeid vähem kui teised tetratsükliinid, kuna see vähendab kaltsiumi kelaatimist.

Loomaarstile

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema sihtpatogeenide tuvastamisel ja tundlikkuse testimisel. Kui see pole võimalik, peaks ravi põhinema epidemioloogilisel teabel ja teadmistel sihtpatogeenide tundlikkuse kohta kohalikul/piirkondlikul tasandil.

Teabelehes toodud juhistest erineva veterinaarravimi kasutamine võib ristiresistentsuse tõttu suurendada doksütsükliinile resistentsete bakterite levimist ja vähendada teiste tetratsükliinidega ravimise efektiivsust. Veterinaarravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete ainete osas kohaldatavaid eeskirju.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on doksütsükliini või teiste tetratsükliinide suhtes ülitundlikud, peaksid veterinaarravimiga kokkupuudet vältima, ning veterinaarravimit käsitsedes tuleb kanda kinnastest isikukaitsevahendeid. Nahaärrituse korral pöörduge viivitamata arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Juhuslik allaneelamine, eriti lastel, võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt oksendamist. Juhusliku allaneelamise vältimiseks tuleb blistrid asetada tagasi välispakendisse ja hoida turvalises kohas. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Tiinus ja laktatsioon

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud doksütsükliini teratogeenset või embrüotoksilist mõju (embrüoformatsioonid või deformatsioonid). Kuna aga loomaliikide kohta teavet ei ole, ei ole kasutamine tiinuse ajal soovitatav.

Kasutada ainult vastavalt ravimit välja kirjutanud loomaarsti poolt tehtud kasu/riski hinnangutele.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksütsükliini ei tohiks kasutada koos teiste antibiootikumidega, eriti bakteritsiidsete ravimitega, nagu beetalaktaamid (näiteks penitsilliin, ampitsilliin). Võib tekkida ristiresistentsus tetratsükliinide suhtes. Doksütsükliini poolväärtusaeg väheneb barbituraatide (teatud tüüpi sedatiivid või rahustid), fenütoiini ja karbamasepiini (kaks epilepsiaravimit) samaaegsel manustamisel.

Antikoagulantidega (verevedeldajad) ravitavatel uuringus osalejatel võib osutuda vajalikuks annust kohandada, kuna tetratsükliinid pärsvad protrombiini plasma aktiivsust.

Vältida tuleb suukaudsete absorbentide, antatsiidide (maokaitsevahendid) ja preparaatide, sealhulgas mitmevalentsete katioonide samaaegset manustamist, sest need vähendavad doksütsükliinide kättesaadavust.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Oksendamine võib tekkida koertel, kellele on manustatud 5-kordne soovitatav annus. Koertel täheldati 5-kordse üleannustamise korral ALATi, GGT, ALPi ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige palun oma loomaarstilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

15. LISAINFO

Pakendi suurused:

1 x 50 tabletti, 2 x 10 tabletti, 5 x 10 tabletti, 10 x 10 tabletti, 50 x 10 tabletti või 100 x 10 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lisaküsimuste tekkimisel veterinaarravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 250 mg tabletid koertele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab:

Toimeaine:

Doksütsükliin (doksütsükliinhükladina)..... 250 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Helekollased kuni kollased, kaksikkumerad, ümmargused, poolitusjoonega tabletid.

Tabletid võib jagada kaheks võrdseks osaks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Koertele.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. põhjustatud doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

Ehrlichia canis 'est põhjustatud koerte ja kasside erlihioosi raviks.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada neeru- või maksapuudulikkusega loomadel.

Mitte kasutada loomadel, kellel esinevad oksendamise või düsfaagiaga seotud haigused (vt ka lõik 4.6).

Mitte kasutada loomadel, kellel on teadaolev valgustundlikkus (vt ka lõik 4.6).

Ärge kasutage kutsikatel enne hambaemali moodustumist.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Ehrlichia canis 'e infektsioon: ravi tuleb alustada kliiniliste nähtude ilmnemisel. Patogeeni ei ole võimalik alati täielikult hävitada, kuid ravi 28 päeva jooksul põhjustab tavaliselt kliiniliste nähtude kadumise ja bakteriaalse koormuse vähenemise. Ravi pikem kestus, mis põhineb vastutava veterinaari tehtud kasu/riski suhte hinnangul, võib olla vajalik eriti raske või kroonilise erlihioosi korral. Kõiki ravitud patsiente tuleb regulaarselt jälgida, isegi pärast kliinilist paranemist.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Tablette tuleb manustada koos toiduga, et vältida oksendamist ja vähendada söögitoru ärrituse ohtu.

Ravimit tuleb noortele loomadele manustada ettevaatlikult, sest tetratsükliinide klassi ravimid võivad hammaste arengu käigus manustamisel põhjustada hammaste püsivat värvimuutust. Samas on inimtervishoiu kohta käivas kirjanduses näidatud, et doksütsükliin põhjustab selliseid kõrvalekaldeid vähem kui teised tetratsükliinid, kuna see vähendab kaltsiumi kelaatimist.

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema sihtpatogeenide tuvastamisel ja tundlikkuse testimisel. Kui seda pole võimalik teha, peaks ravi põhinema epidemioloogilisel teabel ja teadmistel sihtpatogeenide tundlikkuse kohta kohalikul/piirkondlikul tasandil.

Veterinaarravimi kasutamine, mis erineb ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhistest, võib ristiresistentsuse tõttu suurendada doksütsükliinile resistentsete bakterite levimust ja vähendada teiste tetratsükliinidega ravimise efektiivsust.

Veterinaarravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete ainete osas kohaldatavaid eeskirju.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on doksütsükliini või teiste tetratsükliinide suhtes ülitundlikud, peaksid veterinaarravimiga kokkupuudet vältima, ning veterinaarravimit käsitsedes tuleb kanda kinnastest isikukaitsevahendeid. Nahaärrituse korral pöörduge viivitamata arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Juhuslik allaneelamine, eriti lastel, võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt oksendamist. Juhusliku allaneelamise vältimiseks tuleb blistrid asetada tagasi välispakendisse ja hoida turvalises kohas. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Spontaansete teadete kohaselt on väga harva teatatud seedetrakti kõrvaltoimetest, sh oksendamine, iiveldus, süljeeritus, söögitorupõletik ja kõhulahtisus.

Pärast tetratsükliinravi võib kokkupuutel intensiivse päikesevalguse või ultraviolettkiirgusega tekkida valgustundlikkus ja fotodermatiit. (Vt ka lõiku 4.3).

Tetratsükliini kasutamine hammaste kasvamise ajal võib põhjustada hammaste värvimuutust.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottide ja küülikutega ei ole näidanud doksütsükliini teratogeenset ega embrüotoksilist toimet. Kuna aga loomaliikide kohta teavet ei ole, ei ole kasutamine tiinuse ajal soovitatav.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksütsükliini ei tohi kasutada koos teiste antibiootikumidega, eriti bakteritsiidsete ravimitega, nagu beetalaktaamid. Võib tekkida ristiresistentsus tetratsükliinide suhtes.

Doksütsükliini poolväärtusaeg väheneb barbituraatide, fenütoiini ja karbamasepiini samaaegsel manustamisel.

Antikoagulantravi saavatel uuringus osalejatel võib olla vajalik annuse kohandamine, sest tetratsükliinid protrombiini plasma aktiivsust.

Vältida tuleb suukaudsete absorbaatide, antatsiidide ja preparaatide, sealhulgas mitmevalentsete katioonide, samaaegset manustamist, sest need vähendavad doksütsükliini kättesaadavust.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Annus on 10 mg doksütsükliini kehamassi 1 kg kohta ööpäevas, mis vastab ühele tabletile kehamassi 25 kg kohta. Et kindlustada õige doosi manustamine ja vältida üle- või alaannustamist, peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Annuse kohandamiseks võib tabletid jagada kaheks võrdseks osaks. Päevase annuse võib jagada kaheks võrdseks osaks. Ravi kestust võib kohandada sõltuvalt kliinilisest ravivastusest pärast kasu/riski hindamist veterinaari poolt.

Haigus	Annustamisrežiim	Ravi kestus
Hingamisteede infektsioon	10 mg/kg päevas	5–10 päeva
Koerte ja kasside erlihhiios	10 mg/kg päevas	28 päeva.

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Oksendamine võib tekkida koertel, kellele on manustatud 5-kordne soovitatav annus. Koertel täheldati 5-kordse üleannustamise korral ALATi, GGT, ALPi ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Ei rakendata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks; tetratsükliinid.
ATCvet kood: QJ01AA02

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Doksütsükliin on laia toimespektriga tetratsükliiniklassi antibiootikum, mis toimib suure hulga grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite, sealhulgas nii aeroobsete kui ka anaeroobsete liikide vastu.

Doksütsükliin pärssib bakteriaalsete valkude sünteesi, sidudes 30-S ribosoomi alamüksustega. See häirib aminoatsetüül-tRNA seondumist mRNA ribosoomikompleksi aktseptorsaidiga ja takistab aminohapete seostumist pikenevate peptiidahelatega; doksütsükliinil on valdavalt bakteriostaatiline toime.

Doksütsükliin tungib bakterirakkudesse nii aktiivse transpordi kui ka passiivse difusiooni teel. Tetratsükliiniklassi antibiootikumide suhtes omandatud resistentsuse peamised mehhanismid hõlmavad aktiivset väljavoolu ja ribosoomide kaitset. Kolmas mehhanism on ensümaatiline lagunemine. Resistentsust vahendavaid geene võib kanda plasmiididel või transposoonidel, näiteks *tet(M)*, *tet(O)* ja *tet(B)*, mida võib leida nii grampositiivsetest kui ka gramnegatiivsetest organismidest, sealhulgas kliinilistest isolaatidest.

Ristresistentsus teiste tetratsükliinide suhtes on tavaline, kuid sõltub resistentsuse tekitamise mehhanismist. Tänu suuremale lipolahustuvusele ja võimele läbida rakumembraane (võrreldes tetratsükliiniga) on doksütsükliin mikroorganismide suhtes teataval määral efektiivne, kuna

väljutuspumpade kaudu on omandatud resistentsus tetratsükliinide suhtes. Kuid ribosoomi kaitsevalkude poolt vahendatud resistentsus tekitab ristresistentsust doksütsükliini suhtes.

Ajavahemikus 2017 kuni 2018 koguti käimasolevate Euroopa seireuuringute raames sihtbakterite kohta järgmisi MIC-väärtusi:

Bakteriaalne patogeen	Päritolu (<i>uuritud tüvede arv</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Koer – hingamistrakt (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Koer – hingamistrakt (27)	0,12	0,25

Ehrlichia canis 'e antibiootikumitundlikkuse andmed on piiratud.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist on doksütsükliini biosaadavus koertel 45%. Maksimaalne kontsentratsioon 4,5 µg/ml saavutatakse 3 tunni jooksul pärast suukaudset manustamist, mis kinnitab, et doksütsükliin imendub seedetraktist kiiresti.

Jaotumine

Doksütsükliin jaotub oma füüsikaliste ja keemiliste omaduste tõttu laialdaselt kogu organismis, kuna see on hästi lipolahustuv. Jaotusmaht on koertel 1,72 l/kg, mis tähendab, et doksütsükliin levib verest kudedesse. Avaldatud kirjanduses on koertega seotud valkude seondumine 91,75% ±0,63 ja 91,4%. Koe kontsentratsioonid, välja arvatud nahk, on üldiselt kõrgemad plasmatasemetest, sealhulgas eritumisorganites (maks, neerud ja soolestik) ja kopsudes.

Eliminatsioon

Pärast ühekordset manustamist on eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 7,84 tundi. Eliminatsioon toimub muutumatul kujul (90%) rooja kaudu (ligikaudu 75%), uriini kaudu (ligikaudu 25%) ja vähem kui 5% sapijuhade kaudu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida blister välispakendis.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Blisterpakendid (polüvinüülkloriid-atsetüülkloriid kompleks ja alumiiniumfoolium) sisaldavad 10 tabletti, mis on pakendatud pappkarpi.

Pappkarp, milles on 1 blistrit 10 tabletiga

Pappkarp, milles on 2 blistrit 10 tabletiga

Pappkarp, milles on 10 blistrit 10 tabletiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Täidetakse riiklikult.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pappkarp, milles on 1 × 10 tabletti, 2 × 10 tabletti ja 10 × 10 tabletti****1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

<Ravimile antud nimi> 250 mg tabletid koertele
doksütsükliinhüklaad

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab:
Doksütsükliin (doksütsükliinhüklaadina)..... 250 mg

3. RAVIMVORM

Tabletid

4. PAKENDI SUURUS(ED)

1 x 10 tabletti
2 x 10 tabletti
10 x 10 tabletti

5. LOOMALIIGID

Koertele

6. NÄIDUSTUS(ED)**7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne manustamine.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG**9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK**

10. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {kuu/aasta}

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blister välispakendis.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Täidetakse riiklikult.

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

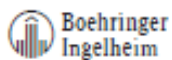
MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister sisaldab 10 tabletti

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 250 mg tabletid koertele
doksütsükliinhüklaid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI



3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {kuu/aasta}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT:
<Ravimile antud nimi> 250 mg tabletid koertele

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISEEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:
Täidetakse riiklikult.

Partii vabastamise eest vastutav tootja:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Prantsusmaa

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Ravimile antud nimi> 250 mg tabletid koertele
doksütsükliinhüklaat

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab:

Toimeaine:

Doksütsükliin (doksütsükliinhüklaadina)..... 250 mg

Helekollased kuni kollased, kaksikkumerad, ümmargused, poolitusjoonega tabletid.
Tabletid võib jagada kaheks võrdseks osaks.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Bordetella bronchiseptica ja *Pasteurella* spp. doksütsükliini suhtes tundlike hingamisteede infektsioonide, sealhulgas riniidi, tonsilliidi ja bronhopneumoonia raviks.

Ehrlichia canis 'e poolt põhjustatud koerte ja kasside erlihioosi (haiguse, mida kannavad edasi puugid) raviks.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.
Mitte kasutada neeru- või maksapuudulikkusega loomadel.
Mitte kasutada loomadel, kellel esinevad oksendamise või düsfaagiaga seotud (neelamisraskused) haigused (vt ka lõik Kõrvaltoimed).
Mitte kasutada loomadel, kellel on teadaolev valgustundlikkus (vt ka lõik Kõrvaltoimed).
Ärge kasutage kutsikatel enne hambaemali moodustumist.

6. KÕRVALTOIMED

Spontaansete teadete kohaselt esineb väga harva seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid, sh oksendamine, iiveldus (olenevalt looma haigestumisest), süljeeritus, söögitorupõletik (söögitoru ärritus) ja kõhulahtisus.

Pärast tetratsükliinravi võib kokkupuutel intensiivse päikesevalguse või ultravioletvalgusega tekkida valgustundlikkus ja fotodermatiit (nahaärritus). (Vt ka lõik Vastunäidustused).

Tetratsükliini kasutamine hammaste kasvamise ajal võib põhjustada hammaste värvimuutust.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Koertele.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Suukaudseks manustamiseks.

Annus on 10 mg doksütsükliini kehamassi 1 kg kohta ööpäevas, mis vastab ühele tabletile 25 kg kehamassi kohta. Päevase annuse võib jagada kaheks võrdseks osaks. Ravi kestust võib kohandada sõltuvalt kliinilisest ravivastusest pärast kasu/riski hindamist veterinaari poolt.

Haigus	Annustamisrežiim	Ravi kestus
Hingamisteede infektsioon	10 mg/kg päevas	5–10 päeva
Koerte ja kasside erlihhiios	10 mg/kg päevas	28 päeva

9. SOOVIKUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Et kindlustada õige doosi manustamine ja vältida üle- või alaannustamist, peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Annuse kohandamiseks võib tabletid jagada kaheks võrdseks osaks. Oksendamise vältimiseks tuleb tablette manustada koos toiduga.

10. KEELUAEK

Ei rakendata.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida blisterit välispakendis.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni”.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Loomaarstile

Ehrlichia canis 'e infektsioon: ravi tuleb alustada kliiniliste nähtude ilmnemisel. Patogeeni ei ole võimalik alati täielikult hävitada, kuid ravi 28 päeva jooksul põhjustab tavaliselt kliiniliste nähtude kadumise ja bakteriaalse koormuse vähenemise. Ravi pikem kestus, mis põhineb vastutava loomaarsti tehtud kasu/riski suhte hinnangul, võib olla vajalik eriti raske või kroonilise erlihioosi korral. Kõiki ravitud patsiente tuleb regulaarselt jälgida, isegi pärast kliinilist paranemist.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Tablette tuleb manustada koos toiduga, et vältida oksendamist ja vähendada söögitoru ärrituse ohtu.

Ravimit tuleb noortele loomadele manustada ettevaatlikult, sest tetratsükliinide klassi ravimid võivad hammaste arengu käigus manustamisel põhjustada hammaste püsivat värvimuutust. Samas on inimervishoiu kohta käivas kirjanduses näidatud, et doksütsükliin põhjustab selliseid kõrvalekaldeid vähem kui teised tetratsükliinid, kuna see vähendab kaltsiumi kelaatimist.

Loomaarstile

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema sihtpatogeenide tuvastamisel ja tundlikkuse testimisel. Kui see pole võimalik, peaks ravi põhinema epidemioloogilisel teabel ja teadmistel sihtpatogeenide tundlikkuse kohta kohalikul/piirkondlikul tasandil.

Teabelehes toodud juhustest erineva veterinaarravimi kasutamine võib ristiresistentsuse tõttu suurendada doksütsükliinile resistentsete bakterite levimist ja vähendada teiste tetratsükliinidega ravimise efektiivsust. Veterinaarravimi kasutamisel tuleb järgida ametlikke, riiklikke ja piirkondlikke antimikroobsete ainete osas kohaldatavaid eeskirju.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on doksütsükliini või teiste tetratsükliinide suhtes ülitundlikud, peaksid veterinaarravimiga kokkupuudet vältima, ning veterinaarravimit käsitsedes tuleb kanda kinnastest isikukaitsevahendeid. Nahaärrituse korral pöörduge viivitamata arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Juhuslik allaneelamine, eriti lastel, võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt oksendamist. Juhusliku allaneelamise vältimiseks tuleb blistrid asetada tagasi välispakendisse ja hoida turvalises kohas. Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake arstile pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Tiinus ja laktatsioon

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud doksütsükliini teratogeenset või embrüotoksilist mõju (embrüoformatsioonid või deformatsioonid). Kuna aga loomaliikide kohta teavet ei ole, ei ole kasutamine tiinuse ajal soovitatav.

Kasutada ainult vastavalt ravimit välja kirjutanud loomaarsti poolt tehtud kasu/riski hinnangutele.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksütsükliini ei tohiks kasutada koos teiste antibiootikumidega, eriti bakteritsiidsete ravimitega, nagu beetalaktaamid (näiteks penitsilliin, ampitsilliin). Võib tekkida ristiresistentsus tetratsükliinide suhtes.

Doksütsükliini poolväärtusaeg väheneb barbituraatide (teatud tüüpi sedatiivid või rahustid), fenütoiini ja karbamasepiini (kaks epilepsiaravimit) samaaegsel manustamisel.

Antikoagulandiga (verevedeldajad) ravitavatel uuringus osalejatel võib osutuda vajalikuks annust kohandada, kuna tetratsükliinid pärsvad protrombiini plasma aktiivsust.

Vältida tuleb suukaudsete absorbentide, antatsiidide (maokaitsevahendid) ja preparaatide, sealhulgas mitmevalentsete katioonide samaaegset manustamist, sest need vähendavad doksütsükliinide kättesaadavust.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Oksendamine võib tekkida koertel, kellele on manustatud 5-kordne soovitatav annus. Koertel täheldati 5-kordse üleannustamise korral ALATi, GGT, ALPi ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige palun oma loomaarstilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

15. LISAINFO

Pakendi suurused:

1 × 10 tabletti, 2 × 10 tabletti või 10 × 10 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lisaküsimuste tekkimisel veterinaarravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.