

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Kroatia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Kroatia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doksisykliini	250 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Tšekin tasavalta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Tšekin tasavalta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Tanska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Tanska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Ranska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Ranska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Ranska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doksisykliini	250 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Saksa	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Kreikka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Kreikka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Kreikka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doksisykliini	250 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Irlanti	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Irlanti	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doksisykliini	250 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Liettua	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Liettua	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Norja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Norja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Portugali	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Portugali	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Portugali	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doksisykliini	250 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doksisykliini	250 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Slovakian tasavalta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Slovakian tasavalta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Espanja	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	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Espanja	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	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Ruotsi	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Ruotsi	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenmaa	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antoreitti
Alankomaat	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Alankomaat	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksisykliini	100 mg	Tabletit	Koirat	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksisykliini	20 mg	Tabletit	Kissat ja koirat	Suun kautta

¹ Yhdistyneessä kuningaskunnassa 1. tammikuuta 2021 alkaen EU:n laki koskee vain Pohjois-Irlannin (XI) aluetta siinä laajuudessa kuin Irlannin/XI:n pöytäkirjassa on määritetty.

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Ronaxan ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Ronaxan ja sen muut kauppanimet ovat tabletteja, joissa on vaikuttavana aineena doksisykliinihyklaattia 20 mg, 100 mg tai 250 mg. Doksisykliini on toisen sukupolven laajakirjoinen sykliini, joka kuuluu tetrasykliinien ryhmään. Se tehoaa suureen määrään grampositiivisia ja gramnegatiivisia patogeeneja, mukaan lukien ensimmäisen sukupolven tetrasykliineille resistentit kannat.

Saksa lähetti Euroopan lääkevirastolle 12. elokuuta 2019 direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan 1 kohdan mukaisen lausuntopyyntöilmoituksen Ronaxanista ja sen muista kauppanimistä. Saksa aloitti menettelyn, koska EU:n jäsenvaltioissa oli tehty erilaisia kansallisia päätöksiä, joiden vuoksi Ronaxanin ja sen muiden kauppanimien valmistetiedoissa oli eroavuuksia.

Eroavaisuudet olemassa olevissa valmistetiedoissa liittyvät erityisesti kohde-eläinlajeihin, käyttöaiheisiin ja annostukseen.

Eläinlääkekomiteaa (CVMP) pyydettiin antamaan lausunto asiasta ja yhdenmukaistamaan Ronaxanin ja sen muiden kauppanimien valmistetiedot.

2. Käytettävissä olevien tietojen tarkastelu

Tämä menettely koskee 20, 100 ja 250 mg:n Ronaxan-tabletteja.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.1 Kohde-eläinlajit

Ronaxanin 20 mg:n tablettien osalta kaikki lääkevalmisteet oli hyväksytty kohde-eläinlajeja koirat ja kissat varten, mutta koiria koskevissa sanamuodoissa oli pieniä eroja. Niin ollen kohde-eläinlajien koirat ja kissat yhdenmukaistamista pidettiin hyväksyttävänä.

Ronaxanin 100 mg:n tablettien yhdenmukaistaminen koirille ja kissoille merkitsi sen käytön laajentamista joissakin jäsenvaltioissa kissoihin. Ronaxan on ollut pitkään hyväksytty valmiste kissojen hoidossa, eikä sen tehoon tai turvallisuuteen liity lääketurvallisuustietojen perusteella huolenaiheita. Siksi yhdenmukaistamista pidettiin hyväksyttävänä.

Ronaxanin 250 mg:n tabletit oli hyväksytty käytettäväksi koirilla kaikissa tähän menettelyyn kuuluvissa valmisteissa, eikä myyntiluvan haltija ehdottanut muutoksia jo yhdenmukaistettuihin Ronaxan 250 mg:n tabletin tietoihin.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Hengitystieinfektiot

Ehdotettu käyttöaihe koirilla oli *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* ja *Pasteurella*-lajien aiheuttamien akuuttien ja kroonisten ylähengitystieinfektioiden sekä CIRD (canine infection respiratory disease)-tautikompleksin, kuten riniitin, tonsilliitin ja keuhkoputkentulehduksen, hoito

Ehdotettu käyttöaihe kissoilla oli *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* ja *Pasteurella*-lajien aiheuttamien akuuttien ja kroonisten ylähengitystieinfektioiden, kuten riniitin, tonsilliitin ja keuhkoputkentulehduksen, hoito.

Hengitystieinfektioiden ehdotetun käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija viittasi doksisykliinin tietoihin, jotka koskevat pienintä bakteerien kasvun estävää lääkepitoisuutta (MIC)

kohdepatogeeneissa, farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin tietoihin, mukaan lukien uusi analyysi myyntiluvan haltijan asiantuntijaraportissa, sekä kliinisiin tietoihin, jotka esitettiin alkuperäisissä myyntilupahakemuksissa ja joita on julkaistussa kirjallisuudessa.

Herkkyystiedot olivat peräisin valvontaohjelmista Ranskasta (Resapath-raportit)², Saksasta (BVL-raportit)³ ja CEESAn (Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale) toteuttaman Compath II (Morrissey, *et al.* 2016⁴) ja III -tutkimuksen tiedoista, mukaan lukien tiedot 12:sta Euroopan maasta. Viimeksi mainittua pidettiin kaikkein oleellisimpana datana, koska se sisälsi MIC-jakaumia useista maista.

Pasteurella-lajeille ja *Bordetella bronchiseptica*lle ei ole määritettyjä kliinisiä raja-arvoja kissoille ja koirille, mutta verrattuna Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyytestaamisesta saatavana oleviin *Pasteurella multocida*n kokeellisiin epidemiologisiin 1 µg/ml:n raja-arvoihin doksisykliinillä sekä *Bordetella bronchiseptica*n kokeellisiin epidemiologisiin 1 µg/ml:n raja-arvoihin tetrasykliinillä, esitetyt isolaattien MIC-arvot, jotka on kerätty viiden viime vuoden aikana hengitystiesairautta potevista koirista ja kissoista, olivat edustavia villityypin populaatiossa (*Pasteurella*-lajien ja *P. multocida*n MIC₉₀ yleensä ≤ 0,25 µg/ml ja *Bordetella bronchiseptica*n ≤ 1 µg/ml). Ajan mittaan ei myöskään havaittu suuntauksia merkitsevästä herkkyyden vähenemisestä vertailujen perusteella Compath II -tutkimuksen (tiedot vuosilta 2013–2014) ja Compath III -tutkimuksen (tiedot vuosilta 2017–2018), vuosien 2013–2018 vuotuisten Resapath-raporttien² sekä vuosien 2006/2007–2018 BVL:n raporttien MIC-tietoihin.

Myyntiluvan haltijan toimittaman uuden farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin mukaan suositeltu annos mahdollistaisi sellaisten kohdebakteerien hoidon, joiden MIC-arvo on < 0,03 µg/ml kissoilla ja < 0,125 µg/ml koirilla. Näitä raja-arvoja käyttämällä hoito tehoaisi koirilla kohdepatogeeneihin vain osittain (*B. bronchiseptica* -bakteereista 68 % ja *Pasteurella*-lajeista 82 % koirien hengitystieinfektioissa antoi arvon MIC < 0,125 µg/ml Compath III -tutkimuksessa). Käyttö kissoilla ei saanut tukea (mikään *Pasteurella*-lajien isolaatti hengitystieinfektioita sairastaneilla kissoilla ei antanut arvoa MIC < 0,03 µg/ml Compath III -tutkimuksen tiedoissa). Tätä pidettiin jossain määrin huolestuttavana, mutta samalla todettiin, että hengitysteissä voi olla joitakin erityispiirteitä, joita farmakokineettisessä/farmakodynaamisessa analyysissä ei oteta huomioon. Niitä ovat esimerkiksi mahdollisesti suuremmat lääkepitoisuudet epiteeliä peittävässä nesteessä, kuten ihmisillä on osoitettu tetrasykliineihin kuuluvasta tigesykliinistä (Rodvold, *et al.* 2017)⁵.

Ronaxanin alkuperäistä myyntilupahakemusta varten tehdyt kliiniset tutkimukset, joilla on merkitystä hengitysteihin liittyvän käyttöaiheen kannalta, sisälsivät 14 kontrolloimatonta tutkimusta, jotka tehtiin vuosina 1984 ja 1985, mukaan lukien avohoidossa olleet 31 koiraa ja 101 kissaa eri erikoislääkäreiden vastaanotoilla tai Nantesin ja Toulousen eläinlääketieteellisissä tiedekunnissa sekä yksi vertaileva

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.

tutkimus, jossa kissoja ja koiria hoidettiin joko Ronaxanilla tai amoksisilliinillä. Eläimiä hoidettiin 10 mg:n vuorokausiannoksella painokiloa kohti 3–30 vuorokauden ajan. Parantuneita eläimiä hoidetuista eläimistä oli kaikkiaan 85 prosenttia. Paranemista havaittiin 13 prosentilla eläimistä ja hoito jäi tuloksettomaksi 2 prosentilla eläimistä. Näistä tutkimuksista saatua tukea teholle pidettiin kuitenkin rajallisena tutkimussuunnitelman puutteiden vuoksi (vertailuryhmää ei ollut, tutkimuseläinten valintaa/poisjättöä kuvailtiin riittämättömästi, puutteet tehon päätetapahtumissa, bakteriologinen diagnoosi puuttui ja hoidon kesto oli epäyhtenäinen).

Myyntiluvan haltija viittasi myös julkaistuun kirjallisuuteen^{6,7,8,9,10,11}. Yhdessäkään kuudesta mainitusta viittauksesta ei esitetty kliinistä tehoa koskevia tietoja, joita pidetään tärkeinä ehdotetun käyttöaiheen kannalta. Toimitetun kirjallisuuden katsottiin kuitenkin tukevan tetrasykliinien käyttöä hengitystiesairauksien hoidossa koirilla ja kissoilla. Tätä vahvisti myös ISCAID-järjestön (International Society for Companion Animal Infectious Diseases) suositus doksisykliinistä ensisijaisena hoitona (ehdotettu annos 10 mg painokiloa kohti) kissojen ja koirien akuutin ja kroonisen bakteeriperäisen ylemmän hengitystieinfektion hoidossa (Lappin *et al.* 2017)¹².

Vaikka toimitettuja tehokkuustietoja pidettiin suppeina, eläinlääkekomitea katsoi, että 34 artiklan mukaisessa menettelyssä käyttöaihe voidaan säilyttää vakiintuneen käytön perusteella, kun ei ole näyttöä riskistä, kuten uusia lääketurvatoimintatietoja odotetun tehon epäilystä puutteesta. Ronaxan on hyväksytty hengitystieinfektioiden hoitoon kissoilla ja koirilla kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Ronaxanilla on myyntilupa. Tässä käyttöaiheessa epäilyksi odotetun tehon puutteen laskettiin lääkevalvontatietojen perusteella olevan maailmanlaajuisesti 0,02 eläintä 10 000 hoidettua eläintä kohti aikajaksolla 1.1.1999–31.10.2020. Lisäksi todettiin, että doksisykliiniä suositellaan käytettäväksi ehdotetulla annoksella koirien ja kissojen hengitystieinfektioiden ensisijaisena hoitona kansainvälisissä mikrobilääkkeiden käyttöä koskevissa ohjeissa (Lappin *et al.* 2017)¹². Tämän perusteella käyttöaihetta kummannkin kohde-eläinlajin hengitystieinfektioiden hoidossa pidettiin hyväksyttävänä.

Myyntiluvan haltijan ehdottamaa yhdenmukaistettua käyttöaihetta ei kuitenkaan pidetty täysin asianmukaisena seuraavista syistä:

Mikään kansallisesti hyväksytty valmisteyhtenveto ei sisällä CIRDC:n eikä keuhkoputkentulehduksen käyttöaihetta. Näitä lisäyksiä ei voitu hyväksyä, koska 34 artiklan mukaisen menettelyn tarkoituksena on yhdenmukaistaa eri jäsenvaltioiden välisiä eroja valmistetiedoissa, minkä vuoksi ei ole mahdollista lisätä uusia käyttöaiheita, joita ei ole aiemmin hyväksytty missään jäsenvaltiossa.

Ehdotettu yhdenmukaistettu käyttöaihe sisälsi akuutit ja krooniset ylempien hengitysteiden infektiot. Koska suurimmassa osassa kansallisesti hyväksytyjä valmisteyhtenvetoja ei tehty eroa akuuttien ja kroonisten infektioiden välillä, ehdotusta laajentaa käyttöaihetta siten, että akuutit ja krooniset hengitystieinfektiot määriteltäisiin spesifisesti, ei pidetty asianmukaisena.

Koska käyttöaiheeksi ehdotettiin hoitoa *Pasteurella*-lajeja vastaan, erillistä käyttöaihetta *P. multocida* -bakteeria vastaan ei pidetty tarpeellisenä.

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.

Alahengitystieinfektioiden käyttöaiheen ehdotettua poistoa pidettiin kyseenalaisena, koska hengitystieinfektioiden mikrobilääkehoitoa pidetään usein tarpeellisena vain, jos infektio vaikuttaa alahengitysteihin.

Edellä esitetyn perusteella eläinlääkekomitea hyväksyi seuraavan käyttöaiheen molemmille kohde-eläinlajeille yhdenmukaistetussa valmisteyhteenvedossa: *Doksisykliinille herkkien Bordetella bronchiseptica* -bakteerin ja *Pasteurella*-lajien aiheuttamien hengitystieinfektioiden, kuten riniitin, tonsilliitin ja keuhkoputkentulehduksen, hoito.

Ihoinfektioiden käyttöaihe

Ehdotettu käyttöaihe koirilla oli *Staphylococcus*-lajeihin liittyvien akuuttien ja subakuuttien pinnallisten ihoinfektioiden, myös märkivän ihottuman, hoito.

Ehdotettu käyttöaihe kissoilla oli *Pasteurella multocida*n, *Pasteurella*-lajeihin ja *Staphylococcus*-lajeihin liittyvien akuuttien ja subakuuttien pinnallisten ihoinfektioiden, myös märkivän ihottuman, hoito.

Ehdotettujen ihoinfektioiden käyttöaiheiden tueksi myyntiluvan haltija viittasi doksisykliinin MIC-tietoihin kohdepatogeenien osalta, farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin tietoihin sekä kliinisiin tietoihin, jotka esitettiin alkuperäisissä myyntilupahakemuksissa ja julkaistussa kirjallisuudessa.

Herkkyystiedot esitettiin pääasiassa CEESA-ryhmän tekemästä Compath III -tutkimuksesta, joka sisälsi tietoja 12:sta Euroopan maasta, mutta myös Ranskan valvontaohjelmista (Resapath-raportit 2013–2018)².

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) vahvisti koirien stafylokokkien osalta doksisykliinin kliiniset raja-arvot *Staphylococcus pseudintermedius* -bakteerin aiheuttamissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa seuraavasti: $\leq 0,125$ µg/ml herkkä, 0,25 kohtalainen ja $\geq 0,5$ resistentti. Näiden raja-arvojen perusteella 40,5 prosenttia Compath III -tutkimuksessa esitetyistä *S. intermedius* -ryhmän isolaateista (n=440) katsottiin resistentteiksi. Korkea-asteisen resistenssin vahvistivat myös julkaistut tiedot Ranskasta (Ganiere et al. 2005)¹³ ja Tanskasta (Maaland et al., 2013)¹⁴, jotka osoittivat resistenssin *S. pseudintermedius* -bakteerille olevan koirilla 46 prosenttia (n=50) Ranskaa koskevien tietojen mukaan ja noin 40 prosenttia (n=93) Tanskaa koskevien tietojen mukaan (tiedot perustuvat vuosina 2002–2012 kerättyihin isolaatteihin). *S. pseudintermedius* -bakteerista koirien iho- ja pehmytkudosinfektioissa saatujen Resapath-tietojen mukaan herkkiksi luokiteltujen kantojen osuus pieneni 90 prosentista (n=58) vuonna 2017 60 prosenttiin (n=62) vuonna 2018.

P. multocida -bakteerin ja *Pasteurella*-lajien aiheuttamissa kissojen ihoinfektioissa MIC-arvot vastasivat hengitystieinfektiosta ilmoitettuja MIC-arvoja (MIC₅₀=0,12 µg/ml ja MIC₉₀=0,25 µg/ml). Stafylokokkeista ilmoitetut arvot MIC₅₀ ja MIC₉₀ olivat 0,06 µg/ml ja 0,5 µg/ml *S. aureus* -bakteerin osalta (n=48); 0,06 µg/ml ja 0,25 µg/ml *S. felis* -bakteerin (n=33) ja koagulaasinegatiivisten stafylokokkien osalta (n=44); ja 0,06 µg/ml ja 4 µg/ml *S. intermedius* -ryhmän osalta (n=24). Raja-arvoja ei ole saatavissa kissoille, mutta esitetyn farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin perusteella suositusannos mahdollistaisi sellaisten kohdebakteerien hoidon, joissa MIC < 0,03 µg/ml. Tämän raja-arvon käyttö ei tukenut hoidon tehoa kissoilla.

Alkuperäiseen myyntilupahakemukseen sisältyneisiin Ronaxania koskeviin kliinisiin tutkimuksiin osallistui 43 koiraa, joita oli hoidettu pyoderman tai nk. pseudopyoderman vuoksi, sekä 22 koiraa ja 10

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.

kissaa, joita oli hoidettu paiseiden, fisteiden tai infektoituneiden haavojen vuoksi. Hoidon kesto oli 5–20 päivää. Vaste oli pyoderman osalta 56 prosenttia ja märkäpesäkkeiden, fisteiden tai tulehtuneiden haavojen osalta 69 prosenttia. Näistä tutkimuksista saatua tukea teholle ehdotetuissa käyttöaiheissa pidettiin hyvin vähäisenä tutkimussuunnitelman puutteiden vuoksi (vertailuryhmän puuttuminen, riittämätön kuvaus tutkimuseläinten mukaan ottamisesta tai pois sulkemisesta ja tehon päätetapahtumista, bakteriologisen diagnoosin puuttuminen ja epäyhtenäinen hoidon kesto). Lisäksi tutkimuksesta puuttuivat pyodermaa sairastavat kissat, ja hoitovastetta koirien pyodermassa pidettiin vähäisenä.

Myyntiluvan haltija viittasi myös julkaistuun kirjallisuuteen, mutta yhdessäkään mainitusta neljästä viiteaineistosta ei esitetty kliinisiä tehoa koskevia tietoja, joilla olisi merkitystä ehdotetun käyttöaiheen kannalta. Lisäksi pantiin merkille, että ISCAID:n ohjeissa koirien pinnallisen bakteeriperäisen follikuliitin hoitoon (Hillier *et al.* 2014)¹⁵ ei suositella doksisykliiniä ensisijaisena vaan toissijaisena hoitovaihtoehtona. Lisäksi kyseisten ohjeiden mukaan hoidon suositeltu kesto koiran pinnallisessa pyodermassa on huomattavasti pidempi (21 vuorokautta) kuin Ronaxanilla ihoinfektioiden hoitoon hyväksytty hoidon kesto (5–10 vuorokautta).

Ronaxania ei ollut hyväksytty ihoinfektioiden hoitoon suurimmassa osassa jäsenvaltioita, joissa valmiste on hyväksytty. Koirien herkkyystiedot osoittivat, että doksisykliiniresistenssi pääasiassa kohdepatogeenissa on yleistä (40,5 % *S. pseudintermedius* -ryhmässä) ja laajalle levinnyttä Euroopassa. Ehdotetun käyttöaiheen tehoa tukevia kliinisiä tietoja oli vähän. Lisäksi oli epävarmaa, olisiko hyväksytty hoidon kesto riittävä. Toimitetut farmakokineettiset/farmakodynaamiset tiedot eivät tukeneet ehdotettua käyttöaihetta kissoilla, ja ehdotetun käyttöaiheen kannalta tärkeät kliiniset tiedot puuttuivat. Ronaxanin teho ehdotetun mukaisesti annosteltuna ehdotetussa käyttöaiheessa koirien ja kissojen hoidossa katsottiin riittämättömästi perustelluksi. Tätä pidettiin erityisenä huolenaiheena mikrobilääkityksen osalta resistenssin kehittymisen riskin takia. Tämän perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että ehdotettujen ihoinfektioiden käyttöaiheiden riski-hyötysuhde koirien ja kissojen hoidossa on negatiivinen ja että nämä käyttöaiheet on jätettävä pois.

Ehrlichioosin käyttöaihe

*Ehrlichia canis*in liittyvän vektorivälitteisen taudin hoito hyväksyttiin useissa jäsenvaltioissa, ja sen hyväksyntä perustui kirjallisuustietoihin.

E. canis -bakteeriin koirilla liittyvän vektorivälitteisen taudin käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija viittasi julkaistusta kirjallisuudesta saatuihin tehoa koskeviin tietoihin, joihin sisältyi sekä kokeellisissa oloissa että luonnollisesti alkunsa saaneita infektoita. Saatavana oli kahdeksan raporttia koirista, joilla oli kokeellisesti aikaansaatu *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23} -infektio. Ryhmien koot olivat yleensä ottaen

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.

pieniä, ja hoito-ohjelmissa oli vaihtelua tutkimusten välillä. Raporteista vain kahdessa käsiteltiin doksisykliinihoidon ehdotettua annostusta. Näistä kahdesta tutkimuksesta toisessa parani 8 koiraa 10:stä ja toisessa 4 koiraa 5:stä (vahvistettu negatiivisella polymeraasiketjureaktioanalyyysilla (PCR)). Muissa tutkimuksissa doksisykliiniä annettiin pienempinä annoksina tai jaettuna kahteen annokseen vuorokaudessa tai hoidon kesto oli lyhyempi. Näissä kokeellisissa tutkimuksissa ei ollut mukana vertailuryhmiä.

Tutkimussuunnitelman ja raportoinnin puutteiden vuoksi näiden kokeellisten tutkimusten katsottiin tukevan vain ehdotettua käyttöaihetta, koirien *E. canis* -infektioon liittyvän vektorivälitteisen taudin hoitoa. Koirilla, joilla näissä kokeellisissa tutkimuksissa oli klinisiä koiran monosyyttisen ehrlichioosin (CME) oireita, havaittiin kuitenkin kliinistä paranemista muutaman päivän kuluessa doksisykliinihoidon aloittamisesta.

Tutkimuksista esitettiin neljä raporttia luonnollisen tartunnan saaneista koirista. Yhdessä näistä tutkimuksista (Breitschwerdt *et al.* (1998b))²⁴ doksisykliinihoito paransi neljä *E. canis* -tartunnan saanutta koiraa (vahvistettu negatiivisella PCR-testillä). Yksi koira oli kuitenkin jälleen PCR-positiivinen kuuden kuukauden seurannan jälkeen, eikä uusintainfektiota voitu sulkea pois. Tässä tutkimuksessa koirat näyttivät vastaavan hoitoon kliinisesti.

Toisessa tutkimuksessa (Sainz *et al.* (2000))²⁵ diagnoosit tehtiin serologian perusteella, mitä pidettiin tämän tutkimuksen puutteena, koska diagnoosia ei vahvistettu PCR:llä. *Ehrlichia*-lajien tiedetään osoittavan serologiassa ristireaktiivisuutta, joten muiden lajien kuin *E. canis* -lajin tartuntoja ei voitu sulkea pois. Tutkimukseen otetuista 93 koirasta 32 sai doksisykliinihoitoa ehdotetulla annostuksella. Koirat, joilla oli epäspesifejä oireita, paranivat yleensä lyhyen ajan kuluessa (eli 1–2 päivässä), ja verihytaleiden määrä palautui normaaliksi. *E. canis* -bakteerin puhdistumaa koskevia tietoja ei esitetty.

Kolmannessa tutkimuksessa (Van der Krogt (2010))²⁶ oli mukana 50 koiraa, joiden epäiltiin saaneen *E. canis* -tartunnan Curaçaon saarelta. Diagnoosi tehtiin kliinisten merkkien, hematologian ja/tai immunoglobuliini G:n vasta-aineiden pikatestin perusteella. Näin ollen kaikista tutkimuksessa mukana olleista koirista ei voitu vahvistaa, että niillä olisi *E. canis* -infektio. Koirille annettiin doksisykliiniä (5–10 mg painokiloa kohti vuorokaudessa) 1–3 viikon ajan. Tästä tutkimuksesta ei voitu tehdä pitäviä päätelmiä, koska diagnoosiin ja hoidon pituuteen suhteessa tuloksiin liittyi epäselvyyttä (seuranta-analyysiin saatiin vain hyvin vähän koiria).

Neljännessä raportissa (Villaescusa *et al.* (2015))²⁷ tarkasteltiin *E. canis* -infektiota luonnollisen tartunnan saaneilla 20 CME-koiralla. Diagnoosi perustui klinisiin oireisiin ja serologiaan tai PCR-testiin. Koiria hoidettiin ehdotetun annostuksen mukaisesti, ja suurin osa hoidetuista koirista toipui kliinisesti.

Kaiken kaikkiaan kirjallisuustiedot, joihin myyntiluvan haltija viittasi, tukivat vain vähän ehdotettua käyttöaihetta *E. canis* -bakteerin hoito koirilla. Asianmukaiset herkkyytiedot puuttuivat, eikä käyttöaiheen tueksi ollut saatavissa kontrolloituja klinisiä tutkimuksia. Saatavana oli muutama tapaustutkimuksen sarja, jotka näyttivät osoittavan kliinistä paranemista koirilla, joilla oli akuutti tai subkliininen CME ja joita hoidettiin ehdotetulla doksisykliiniannoksella. Eläinlääkekomitea totesi kuitenkin, että Ronaxan on tarkoitettu käytettäväksi *E. canis* -infektoiden hoitoon useissa

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., Amusategui 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.

jäsenvaltioissa eikä käyttöaiheeseen liity ilmoituksia tehon puutteeseen liittyvistä huolenaiheista. Näin ollen eläinlääkekomitea piti hyväksyttävänä käyttöaihetta *Ehrlichia canis* -bakteerin aiheuttama koiran ehrlichioosin hoito yhdenmukaistettua valmisteyhteenvetoa varten.

Kissoilla *E. canis* -bakteeriin liittyvän vektorivälitteisen taudin käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija viittasi julkaistusta kirjallisuudesta saatuihin tehoa koskeviin tietoihin seitsemästä raportista^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Raporteista kolme oli tapaustutkimuksia tai suppeita tapaustutkimusten sarjoja, joissa käsiteltiin *Anaplasma phagocytophilum* -bakteerin aiheuttamaa kissojen granulossyittistä ehrlichioosia, minkä vuoksi tutkimuksia ei pidetty asiaankuuluvina. Kaksi näistä raporteista oli arviointiasiakirjoja, eikä niissä ollut omistusoikeuden alaisia tietoja. Kaksi raporttia tuki ehdotettuja käyttöaiheita.

Beaufilsin julkaisussa (1999)²⁸ kuvataan tutkimusta, jossa on 11 kissaa, joilla on kliinisiä merkkejä ja positiivinen serologia *E. canis* -bakteerin osalta. Seitsemää kissaa hoidettiin doksisykliinillä. Kissat paranivat kliinisesti muutaman päivän hoidon jälkeen. Riketsioosin vasta-aineiden tiedetään olevan havaittavissa immunofluoresenssi- ja ELISA (entsyymivälitteinen immunosorbenttimääritys) -tekniikoilla, mutta *E. canis* voi reagoida ristiin muiden *Ehrlichia*-lajien kanssa. PCR-testiä ei käytetty tässä tutkimuksessa tapausten vahvistamiseen, mikä katsotaan puutteeksi.

Breitschwerdtin *et al.* (2002)²⁹ julkaisusta mukaan otettiin tutkimustiedot kolmesta kissasta, jotka olivat saaneet luonnollisen *E. canis* -tartunnan (Yhdysvaltojen kannat) ja joita oli hoidettu doksisykliinillä. Kaikki kissat olivat negatiivisia *E. canis* -bakteerille spesifeille vasta-aineille, mutta *E. canisin* kaltaisen elion aiheuttama infektio oli vahvistettu PCR-testillä. Kissoja hoidettiin doksisykliinillä suurempia annoksia käyttäen kuin nyt ehdotetaan. Kaikki kissat saivat samanaikaisesti muita lääkkeitä, kuten prednisolonia, mikä saattaa vaikuttaa tuloksiin. Kissoilla todettiin kliinistä paranemista muutaman päivän kuluessa hoidon aloittamisesta.

Myyntiluvan haltijan esittämät tiedot tukivat hyvin vähän *E. canis* -infektion hoitoon kissoilla ehdotettua käyttöaihetta. Annoksen ja tehon tueksi ei ollut saatavana farmakokineettisiä tai asiaankuuluvia farmakodynaamisia tietoja. Saatavana ei myöskään ollut kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, jotka olisivat tukeneet käyttöaihetta, vaan vain muutama tapausselostus. Vain yhden raportin tiedot, jotka koskivat 11:tä kissaa, olivat peräisin Euroopasta. Diagnoosit oli tehty vain serologian perusteella, joten ristireaktio muiden *Ehrlichia*-lajien kanssa ei ollut suljettavissa pois. Bakteriologinen paraneminen hoidon jälkeen on epävarmaa, mutta se ei todennäköisesti ole täydellistä kaikilla hoidetuilla kissoilla. Nämä puutteet huomioon ottaen eläinlääkekomitea katsoi, että kissan ehrlichioosia koskeva käyttöaihe on jätettävä pois.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.3 Vasta-aiheet

Myyntiluvan haltija esitti luettelon kaikista vasta-aiheista (yliherkkyys, munuaisten tai maksan vajaatoiminta, sairaudet, joihin liittyy oksentelua tai dysfagiaa, tiedossa oleva valoherkkyys, käyttö koiranpentujen ja kissanpentujen hoidossa ennen kuin hammasemalin muodostuminen on päättynyt), jotka otettiin mukaan hyväksyntäihin valmisteyhteenvetoihin. Eläinlääkekomitea katsoi, että vasta-

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., Jancoc S., Cowan, *et al.* (2002). Molecular evidence supporting *Ehrlichia canis*-like infection in cats. *Journal of veterinary internal medicine* 16, 642-649.

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

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

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

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

aiheiden luettelo on hyväksyttävä pienin siihen tehtävin muutoksin viimeisimmän QRD-mallin mukaisesti.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Myyntiluvan haltija ehdotti erityistä varoitusta yhdenmukaistettuun valmisteyhteenvedoon *E. canis* -valmisteen hoitosuosituksista, mukaan lukien maininta siitä, että vaikeaa tai kroonista ehrlichioosia on hoidettava yli 28 vuorokauden ajan. Teksti oli peräisin aiemmin hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen eri kohdista, ja eläinlääkekomitea hyväksyi sen pienin muutoksin.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Myyntiluvan haltijan ehdottamaa neuvoa tablettien antamisesta ruoan kanssa oksentelun välttämiseksi pidettiin hyväksyttävänä, ja se sisältyi jo valmisteyhteenvedoihin useimmissa jäsenvaltioissa.

Mainintaa, jonka mukaan tetrasykliinien käyttö hampaiden kehitysvaiheen aikana voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä, pidettiin hyväksyttävänä.

Mikrobilääkeresistenssiä koskevat varoitukset sisällytettiin mukaan mikrobilääkkeitä sisältävien eläinlääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoja koskevien eläinlääkekomitean ohjeiden (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1) mukaisesti³⁴

Myyntiluvan haltijan ehdottama teksti kohtaan *Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava* tarkistettiin eläinlääkekomitean antamien eläinlääkevalmisteiden käyttäjän turvallisuutta koskevien ohjeiden ja viimeisimmän QRD-mallin mukaisesti, ja sitä laajennettiin niin, että se sisältää tietoa myös ristiinherkistymisriskistä ja mahdollisista haittavaikutuksista, jos valmistetta nielee vahingossa.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Kohtaan lisättiin kansallisesti hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa esitetyt merkittävät haittavaikutukset. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisten lääkevalvontatietojen perusteella ruoansulatuselimistön haittavaikutusten yleisyydeksi hyväksyttiin ”hyvin harvinainen”. Koska luotettavista kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavissa tietoa, eläinlääkekomitea katsoi lääkevalvontatietojen antavan todennäköisesti edustavammat tiedot yleisyydestä, koska valmistetta on käytetty laajasti myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Myyntiluvan haltija ehdotti, ettei Ronaxanin käyttöä suositella tiineyden aikana aiemmin hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen mukaisesti. Eläinlääkekomitea tuki ehdotusta.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 Yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeiden yhteisvaikutuksen osalta ehdotettiin karbamatsepiinin mukaan ottamista barbituraattien ja fenytoiinin lisäksi. Lisäksi pantiin merkille, että joissakin jäsenvaltioissa valmisteyhteenvedo sisälsi varoituksen siitä, että doksisykliini saattaa lisätä antitromboottisten aineiden vaikutusta, koska tetrasykliinit heikentävät protrombiinin tehoa plasmassa. Lisäksi ehdotettiin, että mukaan sisällytettäisiin yleinen maininta siitä, että multivalentit kationit (kuten kalsium, magnesium, alumiini ja rauta) vähentävät doksisykliinin imeytymistä. Tällainen maininta on useiden jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa.

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

Vaikka edellä esitettyjen ehdotusten sanamuotojen perustelemiseksi ei ole toimitettu tieteellistä kirjallisuutta, kuvatut yhteisvaikutukset tunnetaan hyvin eläinlääkinnällisessä käytännössä. Siksi eläinlääkekomitea ehdotti, että nämä tiedot säilytetään yhdenmukaistetussa valmisteyhteenvedossa.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.9 Annostus ja antotapa

Koirien ja kissojen kaikkia käyttöaiheita koskeva ehdotus annostusohjelmaksi oli 10 mg vuorokaudessa painokiloa kohti. Ehdotettu hoidon kesto akuuteissa hengitystieinfektioissa oli seitsemän vuorokautta, kroonisissa hengitystieinfektioissa 10 päivää, ihoinfektioissa 21 päivää ja ehrlichioosissa 28 päivää.

Ehdotetun annoksen tueksi myyntiluvan haltija viittasi doksisykliinin farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin ominaisuuksiin, jotka on esitetty alkuperäisissä myyntilupahakemuksissa, uuteen farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen analyysiin sekä julkaistuun kirjallisuuteen.

Myyntiluvan haltijan uusi farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi – joka perustui 10 mg:n vuorokausiannokseen painokiloa kohti – osoitti, että MIC-arvo 0,125 µg/ml koirilla ja 0,03 µg/ml kissoilla tarjosi vähintään 90-prosenttisen todennäköisyyden saavuttaa tavoite.

Koirien farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi tuki jossakin määrin annoksen 10 mg/kg tehoa, vaikka oli viitteitä siitä, että suurempi annos voisi olla parempi, koska 0,125 µg/ml:n raja-arvo ei kattanut kohdepatogeenien villityypin populaatiota kokonaisuudessaan. Tämän todettiin kuitenkin koskevan myös suurempaa 20 mg/kg:n annosta, joka hyväksyttiin kahdessa jäsenvaltiossa. Kissojen osalta farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi ei tukenut 10 mg:n annosta kehon painokiloa kohti, koska kissoilla proteiineihin sitoutuminen on suurempaa kuin koirilla. Kun annos on suurempi (20 mg painokiloa kohti), suurimmalla osalla kohdepatogeenista MIC-arvo on suurempi kuin farmakokineettinen/farmakodynaaminen raja-arvo (0,06 µg/ml, kun annos on 20 mg/kg).

Alkuperäisistä myyntilupahakemuksista ei ollut saatavissa kliinisiä annosmäärittäyksiä koskevia tutkimuksia. Alkuperäisessä kliinisessä tutkimuksessa käytetty vuorokausiannos oli 10 mg/painokilo hengitystie- ja ihoinfektioiden hoidossa, mutta näistä tutkimuksista tehosta ei voitu tehdä varmoja päätelmiä tutkimussuunnitelmien puutteiden vuoksi. Vuorokausiannosta 10 mg/kg tukevat kuitenkin jossakin määrin tiedot tapaussarjasta, joka esitettiin tehon tueksi koiran ehrlichioosissa. Lisäksi todettiin, että hengitystieinfektioiden hoitoa koskevissa konsensukseen perustuvissa kansainvälisissä ohjeissa (Lappin *et al.*, 2017)¹² suositellaan vuorokausiannokseksi 10 mg painokiloa kohti.

Yhteenvedon voidaan todeta, että farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi tuki jonkin verran vuorokausiannosta 10 mg/kg koirilla mutta ei kissoilla. Annoksen nostaminen 20 mg:aan painokiloa kohti ei lisäisi merkittävästi koirien ja kissojen doksisykliinille herkiksi katsottavien bakteeri-isolaattien määrää. Riskinä olisi myös ruoansulatuselimistön heikentynyt kyky sietää valmistetta suurentuneen annoksen takia (Savadelis *et al.*, 2018)³⁵. Tämän ja sen tosidekan perusteella, että vuorokausiannos 10 mg/kg on hyväksytty useimmissa jäsenvaltioissa, joissa sitä on käytetty koirien ja kissojen hoitoon useiden vuosien ajan ilman ilmoituksia tehon puutetta koskevista huolenaiheista, eläinlääkekomitea katsoi, että 10 mg:n annos painokiloa kohti voidaan hyväksyä koirien ja kissojen hengitystieinfektioiden sekä koirien ehrlichioosin hoitoon.

Mitä tulee hoidon kestoon, käyttöaiheen laajentamista hengitystieinfektioista spesifisesti määriteltyihin akuutteihin ja kroonisiin hengitystieinfektioihin ei pidetty tarkoituksenmukaisena. Siksi eläinlääkekomitea katsoi, ettei erillisiä akuuttien ja kroonisten infektioiden annostussuosituksia hyväksytä. Tällä hetkellä hyväksyttyjen hoitoaikojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että koirien

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.

ja kissojen hengitystieinfektioiden hoidon kestoksi ilmoitetaan 5–10 päivää. Tällainen hoitojakso mahdollistaa myös sen, että eläinlääkäri voi tehdä klinisen arvion ilman, että tarvitsee määrätä pitkäkestoisempaa hoitoa, jota ei välttämättä tarvita.

ISCAIDin suosituksiin viitaten myyntiluvan haltija ehdotti, että hoidon kesto ihoinfektioissa olisi 21 päivää (Hillier *et al.* 2014)¹⁵. Ehdotuksen mukainen hoidon kesto oli uusi eikä sisältynyt mihinkään hyväksyttyyn valmisteyhteenvedoon. Siksi sitä ei voitu hyväksyä tässä menettelyssä.

Eläinlääkekomitea katsoi kuitenkin, että hyöty-riskisuhde ihoinfektioiden käyttöaiheessa kissoilla ja koirilla on kielteinen, ja kaikki viittaukset valmistetiedoissa tähän käyttöaiheeseen on jätettävä pois.

Eläinlääkekomitea piti koirien *E. canis* -bakteerin hoitoon ehdotettua 28 päivän hoitojaksoa, joka oli aiemmin hyväksytty useissa jäsenvaltioissa, hyväksyttävänä. Vaikka esitetyissä klinisissä tiedoissa oli havaittavissa puutteita, eläinlääkekomitea katsoi, että toimitetut tutkimukset tukivat perustellusti hoidon kestoa.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.10 Yliannostus

Ronaxan-tablettien yhdenmukaistetussa valmisteyhteenvedossa myyntiluvan haltijan ehdottama teksti valmisteyhteenvedon kohtaan 4.10 liitettiin valmisteyhteenvedoihin kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Ronaxanilla on myyntilupa. Tiedot olivat peräisin alkuperäisiin myyntilupahakemuksiin sisältyvistä kohde-eläinlajiin liittyvistä turvallisuustutkimuksista. Eläinlääkekomitea piti sanamuotoa hyväksyttävänä pienin muutoksin.

Valmisteyhteenvedon kohta 5.1 Farmakodynamiikka

Ehdotettu teksti päivitettiin mikrobilääkkeitä sisältävien eläinlääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoja koskevien eläinlääkekomitean ohjeiden (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴ mukaisesti. Asianmukaiset tiedot lisättiin molekyyli-genetiikan osalta kohdebakteereihin liittyvästä hankitusta resistenssistä ja herkkyystiedoista. Eläinlääkekomitea piti ehdotettua tekstiä hyväksyttävänä siihen tehtyine muutoksineen (ts. tietojen lisääminen siitä, milloin herkkyystiedot oli kerätty; herkkyystietojen poistaminen kohdepatogeeneista, jotka eivät enää sisälly käyttöaiheisiin; maininnan poistaminen siitä, että yhteisresistenssiä ei ole havaittu; viittauksen poistaminen farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin raja-arvoihin, koska näitä tietoja pidettiin lääkkeen määrääjän kannalta vaikeasti tulkittavina).

Valmisteyhteenvedon kohta 5.2 Farmakokinetiikka

Eläinlääkekomitea piti myyntiluvan haltijan tähän kohtaan ehdottamaa imeytymistä, jakautumista ja eliminoitumista koskevaa tekstiä hyväksyttävänä muutoksineen.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Tämä hyöty-riskisuhteen arviointi tehdään direktiivin 2001/82/EY 34 artiklaan liittyen Ronaxan-eläinlääkkeen ja sen muiden kauppanimien myyntiluvan ehtojen yhdenmukaistamiseksi EU:ssa. Menettelyn seurauksena valmistetiedot yhdenmukaistetaan kokonaisuudessaan. Tässä arvioinnissa käsitellään sellaisia yhdenmukaistamiseen liittyviä seikkoja, jotka voivat muuttaa hyöty-riskisuhdetta.

Ronaxan on tabletti, jonka vaikuttava aine sisältää 20 mg, 100 mg tai 250 mg doksisykliinihyklaattia. Doksisykliini kuuluu tetrasykliinien ryhmään ja tehoaa suureen määrään grampositiivisia ja gramnegatiivisia patogeeneja.

Hyödyn arviointi

Toimitettujen tietojen nojalla voidaan tukea seuraavia Ronaxanin käyttöaiheista:

Koirat:

Doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* -bakteerin ja *Pasteurella* -lajien aiheuttamien hengitystieinfektioiden, kuten riniitin, tonsilliitin ja keuhkoputkentulehduksen, hoito.

Ehrlichia canis -bakteerin aiheuttaman koiran ehrlichioosin hoito.

Kissat:

Doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* -bakteerin ja *Pasteurella* -lajien aiheuttamien hengitystieinfektioiden, kuten riniitin, tonsilliitin ja keuhkoputkentulehduksen, hoito.

Hengitystieinfektioiden hoito -käyttöaiheen tueksi myyntiluvan haltija toimitti yhdistelmän *in vitro* -herkkyystietoja, farmakokineettisiä tietoja, farmakokineettisen/farmakodynaamisen mallinnuksen, kliinistä tehoa koskevia tietoja Ronaxanin alkuperäisestä myyntilupahakemuksesta sekä perusteluja kirjallisuudesta.

Käyttöaihetta ehrlichioosin hoito koirilla tukivat julkaistut tiedot tehokkuudesta.

Annostusohjelma sai tukea farmakokineettisestä/farmakodynaamisesta tarkastelusta, joka käsitti ajantasaisia herkkyystietoja kohdebakteereista ja/tai perusteluja kirjallisuudesta.

Riskinarviointi

Suositusannoksia ei ole muutettu aikaisemmin hyväksytyjä annoksia suuremmiksi, eikä hyväksytyjä käyttöaiheita ole laajennettu. Näin ollen kohde-eläinten turvallisuuden, ympäristöön kohdistuvan riskin ja käyttäjän turvallisuuden arviointi ei sisältänyt uusia huolenaiheita.

Riskienhallinta- ja riskienpientämistoimet

Ronaxanin yhdenmukaistetuissa valmistetiedoissa on tarvittavat tiedot valmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi kohde-eläinlajeilla.

Valmistetietoihin ehdotettuja yhdenmukaistettuja varoituksia ja varotoimia pidetään riittävänä varmistamaan valmisteen turvallisuus kohde-eläinlajeille ja käyttäjille.

Eläinten hoidossa noudatettavia varotoimia on täydennetty siten, että huomioon on otettu nykyiset suositukset varotoimista mikrobilääkeresistenssiin liittyvistä riskeistä. Lisäksi kohdebakteerien resistenssiä ja herkkyyttä koskevia tietoja on päivitetty eläinlääkekomitean mikrobilääkkeitä sisältävien eläinlääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoja koskevien ohjeiden (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴ mukaisesti.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6 lisättiin maininta siitä, että tetrasykliinien käyttö hampaiden kehitysvaiheessa voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä, ja kohtaan 4.3 lisättiin vasta-aiheeksi käyttö koiranpentujen ja kissanpentujen hoidossa ennen kuin hammasemalin muodostuminen on päättynyt.

Hyöty-haittasuhteen arviointi ja johtopäätökset

Ronaxanista on toimitettu tietoja, jotka tukevat sen tehoa koirien ja kissojen hengitystieinfektioiden sekä koirien ehrlichioosin hoidossa. Hengitystieinfektioiden käyttöaiheissa mainittujen kohdepatogeenien resistenssilannetta pidettiin suotuisana.

Ronaxanista ei ole esitetty tietoja, jotka kyseenalaistaisivat sen, että kohde-eläimet sietävät sitä hyvin ja sen, että se aiheuttaisi käyttäjille ja ympäristölle riskin suositusten mukaisessa käytössä. Valmistetietoihin on sisällytetty tiedot asianmukaisista varotoimista.

Arvioituaan lausuntomenettelyn perusteet ja myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että valmisteen hyöty-haittasuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäälyysmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- eläinlääkekomitea katsoi, että menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäälyysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedot, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausselosteet ja tarkasti kaikki toimitetut tiedot

eläinlääkekomitea suositteli Ronaxanin ja sen muiden liitteessä I mainittujen kauppanimien myyntilupien muuttamista. Näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedo, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 20 mg tabletit koirille ja kissoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi tabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 20 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen tai keltainen, kaksoiskupera, pyöreä, jakourteinen tabletti.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset Tiedot

4.1 Kohde-eläinlajit

Koira ja kissa.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Koirat

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekeuhkotulehdus, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp.- bakteerien aiheuttamista taudeista.

Ehrlichia canis -bakteerin aiheuttaman koirien ehrlichioosin hoitoon.

Kissat

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekeuhkotulehdus, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. - bakteerien aiheuttamista taudeista.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on sairauksia, joihin liittyy oksentelua tai nielemisvaikeuksia (ks. myös kohta 4.6).

Ei saa käyttää eläimillä, joilla tiedetään olevan valoherkkyyttä (ks. myös kohta 4.6).

Ei saa käyttää koiranpennuille ja kissanpennuille ennen kuin hampaiden kiille on muodostunut.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ehrlichia canis -infektio: hoito on aloitettava kliinisten oireiden ilmaantuessa. Taudinaiheuttajan täydellistä hävittämistä ei aina saavuteta, mutta 28 päivän hoito johtaa yleensä kliinisten oireiden häviämiseen ja bakteerikuorman vähenemiseen. Hoidon pidempiaikainen kesto voi olla tarpeen hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin perusteella erityisesti vaikeassa tai kroonisessa ehrlichioosissa. Kaikkia hoidettuja potilaita on seurattava säännöllisesti myös kliinisen paranemisen jälkeen.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tabletit on annettava ruoan kanssa oksentelun välttämiseksi ja ruokatorven ärsytyksen todennäköisyyden vähentämiseksi.

Valmistetta on annettava varoen nuorille eläimille, sillä tetrasykliinit voivat aiheuttaa hampaiden pysyviä värimuutoksia, kun niitä annetaan hampaiden kehittymisen aikana. Kirjallisuuden mukaan doksisykliini aiheuttaa näitä poikkeavuuksia muita tetrasykliinejä epätodennäköisemmin, koska sen kyky kelatoida kalsiumia on heikentynyt.

Eläinlääkkeen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyydestäukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin ja tietoon kohdepatogeenien alttiudesta paikallisella ja alueellisella tasolla.

Eläinlääkkeen käyttö, joka poikkeaa valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista, voi lisätä doksisykliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden tetrasykliinien tehokkuutta ristiresistenssin mahdollisuuden vuoksi.

Eläinlääkevalmisteen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia antimikrobista hoitoa koskevia käytäntöjä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä doksisykliinille tai muille tetrasykliineille, on vältettävä kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa, ja eläinlääkevalmisteen käsittelyssä on käytettävä käsineitä.

Jos tunnet ihoärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Vahingossa aiheutuneesta nielemisestä, erityisesti lapsilla, voi aiheutua haittavaikutuksia, kuten oksentelua. Vahingossa aiheutuneen nielemisen välttämiseksi, läpipainopakkaukset on laitettava takaisin ulkopakkaukseen ja säilytettävä turvallisessa paikassa. Jos nielet valmistetta vahingossa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, kuten oksentelua, pahoinvointia, syljeneritystä, ruokatorvitulehdusta ja ripulia, on raportoitu hyvin harvinaisissa spontaaneissa raporteissa. Valoherkkyyttä ja valoihottumaa voi esiintyä tetrasykliinihoidon jälkeen voimakkaalle auringonvalolle tai ultraviolettivalolle altistumisen jälkeen. (Ks. myös kohta 4.3.)

Tetrasykliinin käyttö hampaiden kehittymisen aikana voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1, mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Rotilla ja kaneilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole saatu näyttöä doksisykliinin teratogeenisistä tai sikiötoksisista vaikutuksista. Koska kohde-eläinlajeista ei ole saatavilla tietoja, käyttöä ei kuitenkaan suositella raskauden aikana.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksisykliiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden antibioottien kanssa, etenkin bakterisidisten lääkkeiden, kuten beetalaktaamien, kanssa. Ristiresistenssiä tetrasykliinin kanssa voi esiintyä. Doksisykliinin puoliintumisaika lyhenee, kun samanaikaisesti annetaan barbituraatteja, fenytoiinia ja karbamatsiiniä.

Annostusta on ehkä muutettava antikoagulanttihoitoa saavilla eläimillä, sillä tetrasykliinit alentavat protrombiinin plasma-aktiivisuutta.

Suun kautta otettavien absorboivien aineiden, antasidien ja monivalentteja kationeja sisältävien valmisteiden samanaikaista antamista on vältettävä, sillä ne heikentävät doksisykliinin hyötyosuutta.

4.9 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Annostus on 10 mg doksisykliiniä painokiloa kohti päivässä, mikä vastaa yhtä tablettia 2 painokiloa kohti. Oikean annostuksen varmistamiseksi eläin on punnittava mahdollisimman tarkasti liian pienen tai suuren annostuksen välttämiseksi. Annostuksen säätämiseksi tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan. Annostus voidaan jakaa kahteen päivittäiseen annokseen. Hoidon kestoa saatetaan muuttaa kliinisestä vasteesta riippuen eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin jälkeen.

Sairaus	Annostus-hoito	Hoidon kesto
Hengitystieinfektio	10 mg/kg päivässä	5–10 päivää
Koiran ehrlichioosi	10 mg/kg päivässä	28 vuorokautta

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet), tarvittaessa

Oksentelua voi esiintyä koirilla käytettäessä viisinkertaista annosta suositeltuun annokseen nähden. Koirilla raportoitiin kohonneita ALAT-, GGT-, ALP- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia viisinkertaisella yliannostuksella.

4.11 Varoaika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antibakteeriset aineet systeemiseen käyttöön; tetrasykliinit.
ATCvet-koodi: QJ01AA02.

5.1 Farmakodynamiikka

Doksisykliini on laajakirjoinen tetrasykliiniluokan antibiootti, joka on aktiivinen suurta määrää gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereja vastaan, mukaan lukien sekä aerobiset että anaerobiset lajit.

Doksisykliini estää bakteeriproteiinien synteesiä sitoutumalla 30-S-ribosomaalisiin alayksiköihin. Tämä häiritsee aminoasetyyli-tRNA:n sitoutumista mRNA-ribosomin kompleksin silmukoivaan alueeseen ja

estää aminohappojen kiinnittymistä pitkittyviin peptidiketjuihin; doksisykliinillä on pääasiallisesti bakteriostaattinen vaikutus.

Doksisykliinin tunkeutuminen bakteerisoluun tapahtuu sekä aktiivisella kuljettamisella että passiivisella diffuusiolla.

Tetrasykliiniluokan antibiooteille saadun resistenssin päämekanismeihin kuuluvat aktiivinen efflux-mekanismi ja ribosomaalinen suojaus. Kolmas mekanismi on entsymaattinen hajoaminen. Genejä, jotka välittävät resistenssiä, voidaan kuljettaa plasmideissa tai transposoneissa, kuten esimerkiksi *tet(M)*, *tet(O)* ja *tet(B)*, joita esiintyy sekä gram-positiivisissa että gram-negatiivisissa organismeissa, mukaan lukien kliiniset isolaatit.

Ristiresistenssi muille tetrasykliineille on yleistä, mutta riippuu vastustuskykyä aikaansaavasta mekanismista. Suuremman rasvaliukoisuuden ja solukalvojen läpäisykyvyn (tetrasykliiniin verrattuna) ansiosta doksisykliinillä on tietty teho mikro-organismeja vastaan, ja se on hankittu tetrasykliineille effluksipumpuilla. Ribosomaalisten suojaproteiinien välittämä vastustuskyky antaa kuitenkin ristiresistenssin doksisykliinille.

Seuraavat kohdebakteerien MIC-arvot kerättiin vuosina 2017–2018 osana käynnissä olevia eurooppalaisia valvontatutkimuksia:

Bakteeripatogeeni	Alkuperä (<i>testattujen kantojen määrä</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Koira – hengitystiet (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kissa – hengitystiet (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Koira – hengitystiet (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kissa – hengitystiet (77)	0,12	0,25

Ehrlichia canis -bakteerin antibioottiherkkyystiedot ovat rajalliset.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen doksisykliinin biologinen hyötyosuus on koirilla 45 % ja kissoilla 48 %. Huippupitoisuudet 4,5 µg/ml (koirat) ja 3,8 µg/ml (kissat) saavutetaan kolmen tunnin kuluessa suun kautta annostelusta, mikä tukee sitä, että doksisykliini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta.

Jakautuminen

Doksisykliini jakautuu laajalti koko organismissa fysikaaliskemikaalisten ominaisuuksiensa vuoksi, koska se on erittäin rasvaliukoinen. Jakautumistilavuus on koirilla 1,72 l/kg ja kissoilla 0,9 l/kg, mikä tukee doksisykliinin leviämistä verestä kudoksiin. Kirjallisuudessa koirilla proteiinin sitoutumisen ilmoitetaan olevan 91,75 % ± 0,63 ja 91,4 %. Kissoja koskevissa julkaisuissa ilmoitetaan, että proteiinin sitoutuminen on 98,35 % (+/-0,24).

Kudoksen pitoisuudet ihoa lukuun ottamatta ovat yleensä korkeampia kuin plasman pitoisuudet, mukaan lukien erityselimet (maksa, munuaiset ja suolisto) ja keuhkot.

Eliminaatio

Yhden antamiskerran jälkeen puoliintumisajan eliminaatio ($T_{1/2}$) on 7,84 tuntia ja vastaavasti 5,82 tuntia koirilla ja kissoilla. Erittymistä esiintyy muuttumattomana aktiivisessa muodossa (90 %) ulosteen kautta (noin 75 %), virtsan kautta (noin 25 %) ja alle 5 % sappiteiden kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 25 °C.
Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

10 tabletin läpipainopakkaukset (polyvinyylikloridiasetyylikloridikompleksi ja alumiinifolio), jotka on pakattu pahvirasiaan.

Pahvirasia, joka sisältää 2 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 5 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 10 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 50 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 100 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täytetään kansallisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täytetään kansallisesti.

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

MYYN TIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA**Pahvirasia 2 x 10 tabletille, 5 x 10 tabletille, 10 x 10 tabletille, 50 x 10 tabletille ja 100 x 10 tabletille****1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 20 mg tabletit koirille ja kissoille
doksisykliinihyklaatti

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää:
Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 20 mg

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

4. PAKKAUSKOKO

2 x 10 tablettia
5 x 10 tablettia
10 x 10 tablettia
50 x 10 tablettia
100 x 10 tablettia

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koirat ja kissat

6. KÄYTTÖAIHEET**7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA(VAROAJAT)

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {kuukausi/vuosi}

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä yli 25 °C.

Säilytä lämpöpainopakkaus ulkopakkauksessa.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Täytetään kansallisesti.

16. MYYNTILUVAN NUMEROT

Täytetään kansallisesti.

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä {numero}

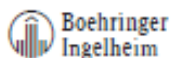
LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Läpipainopakkaus, jossa 10 tablettia

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 20 mg tabletit koirille ja kissoille
doksisykliinihyklaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI



3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {kuukausi/vuosi}

4. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE
<Eläinlääkkeen kaupanimi> 20 mg tabletit koirille ja kissoille

1. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:
Täytetään kansallisesti.

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Ranska

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kaupanimi> 20 mg tabletit koirille ja kissoille
doksisykliinihyklaatti

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi tabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 20 mg

Vaaleankeltainen tai keltainen, kaksoiskupera, pyöreä, jakourteinen tabletti.
Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KÄYTTÖAIHEET

Koirat

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekuhkokuume, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. – bakteerien aiheuttamista taudeista.

Ehrlichia canis -bakteerin aiheuttaman koirien ehrlichioosin (punkkien välittämä tauti) hoitoon.

Kissat

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekuhkokuume, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. - bakteerien aiheuttamista taudeista.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
Ei saa käyttää eläimillä, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.
Ei saa käyttää eläimillä, joilla on sairauksia, joihin liittyy oksentelua tai nielemisvaikeuksia (ks. myös kohta Haittavaikutukset).
Ei saa käyttää eläimillä, joilla tiedetään olevan valoherkkyyttä (katso myös kohta Haittavaikutukset).

Ei saa käyttää koiranpennuille ja kissanpennuille ennen kuin hampaiden kiille on muodostunut.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Ruoansulatuselimistön hättavaikutuksia, kuten oksentelua, pahoinvointia (eläin vaikuttaa sairaalta), syljeneritystä (kuolaamista), ruokatorven tulehdusta (ruokatorven ärsytystä) ja ripulia on raportoitu hyvin harvinaisissa spontaaniseissa raporteissa.

Valoherkkyyttä ja valoihottumaa (ihoärsytystä) voi esiintyä tetrasykliinihoidon jälkeen voimakkaalle auringonvalolle tai ultraviolettivalolle altistumisen jälkeen. (Katso myös kohta Vasta-aiheet). Tetrasykliinin käyttö hampaiden kehittymisen aikana voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä.

Hättavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa hättavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1, mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset hättavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koira ja kissa.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Suun kautta.

Annostus on 10 mg doksisykliiniä painokiloa kohti päivässä, mikä vastaa yhtä tablettia 2 painokiloa kohti. Annostus voidaan jakaa kahteen päivittäiseen annokseen. Hoidon kestoa saatetaan muuttaa kliinisestä vasteesta riippuen eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin jälkeen.

Sairaus	Annostus-hoito	Hoidon kesto
Hengitystieinfektio	10 mg/kg päivässä	5–10 päivää
Koiran ehrlichioosi	10 mg/kg päivässä	28 vuorokautta

9. ANNOSTUSOHJEET

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläin on punnittava mahdollisimman tarkasti liian pienen tai suuren annostuksen välttämiseksi. Annostuksen säätämiseksi tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan. Tabletit on otettava ruoan kanssa, jotta vältetään oksentelulta.

10. VAROAIKA(VAROAJAT)

Ei oleellinen.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Älä säilytä yli 25 °C.

Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa merkinnän EXP jälkeen. Eräntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Eläinlääkärille

Ehrlichia canis -infektio: hoito on aloitettava kliinisten oireiden ilmaantuessa. Taudinaiheuttajan täydellistä hävittämistä ei aina saavuteta, mutta 28 päivän hoito johtaa yleensä kliinisten oireiden häviämiseen ja bakteerikuorman vähenemiseen. Hoidon pidempiaikainen kesto voi olla tarpeen hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin perusteella erityisesti vaikeassa tai kroonisessa ehrlichioosissa. Kaikkia hoidettuja potilaita on seurattava säännöllisesti myös kliinisen paranemisen jälkeen.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tabletit on annettava ruoan kanssa oksentelun välttämiseksi ja ruokatorven ärsytyksen todennäköisyyden vähentämiseksi.

Tuotetta on annettava varoen nuorille eläimille, sillä tetrasykliinit voivat aiheuttaa hampaiden pysyviä värimuutoksia, kun niitä annetaan hampaiden kehittymisen aikana. Kirjallisuuden mukaan kuitenkin doksisykliini aiheuttaa näitä poikkeavuuksia muita tetrasykliinejä epätodennäköisemmin, koska sen kyky kelatoida kalsiumia on heikentynyt.

Eläinlääkärille

Eläinlääkkeen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyystestaukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin ja tietoon kohdepatogeenien alttiudesta paikallisella ja alueellisella tasolla.

Eläinlääkkeen käyttö, joka poikkeaa valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista, voi lisätä doksisykliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden tetrasykliinien tehokkuutta ristiresistenssin mahdollisuuden vuoksi.

Eläinlääkevalmisteen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia antimikrobista hoitoa koskevia käytäntöjä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Henkilöiden, joiden tiedetään olevan yliherkkiä doksisykliinille tai muille tetrasykliineille, on vältettävä kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa, ja eläinlääkevalmisteen käsittelyssä on käytettävä käsineitä.

Jos tunnet ihoärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Vahingossa aiheutuneesta nielemisestä, erityisesti lapsilla, voi aiheutua haittavaikutuksia, kuten oksentelua. Vahingossa aiheutuneen nielemisen välttämiseksi, läpipainopakkaukset on laitettava takaisin ulkopakkaukseen ja säilytettävä turvallisessa paikassa. Jos nielet valmistetta vahingossa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Tiineys ja imetys

Rotilla ja kaneilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole saatu näyttöä doksisykliinin teratogeenisistä tai sikiötoksisista (sikiön epämuodostumat) vaikutuksista. Koska kohde-eläinlajeista ei ole saatavilla tietoja, käyttöä ei kuitenkaan suositella tiineyden aikana.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Doksisykliiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden antibioottien kanssa, etenkin bakterisidisten lääkkeiden, kuten beetalaktaamien (penisilliini, ampisilliini), kanssa. Ristiresistenssiä tetrasykliinin kanssa voi esiintyä.

Doksisykliinin puoliintumisaika lyhenee, kun samanaikaisesti annetaan barbituraatteja (eräitä rauhoittavia aineita), fenytoiinia ja karbamatsepiinia (kaksi epilepsialääketyyppiä).

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeeneläimillä, jotka saavat antikoagulanttihoitoa (verenohennuslääkkeet), koska tetrasykliinit heikentävät protrombiinin plasman toimintaa.

Suun kautta otettavien absorboivien aineiden, antasidien (vatsaa suojaavien aineiden) ja monivalentteja kationeja sisältävien valmisteiden samanaikaista antamista on vältettävä, sillä ne heikentävät doksisykliinin hyötyosuutta.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Oksentelua voi esiintyä koirilla, joiden annos on viisinkertainen suositeltuun annokseen nähden. Koirilla raportoitiin kohonneita ALAT-, GGT-, ALP- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia viisinkertaisella yliannostuksella.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Täytetään kansallisesti.

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoot:

2 x 10 tablettia, 5 x 10 tablettia, 10 x 10 tablettia, 50 x 10 tablettia tai 100 x 10 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 100 mg tabletit koirille ja kissoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi tabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 100 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen tai keltainen, kaksoiskupera, pyöreä, jakourteinen tabletti.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Koira ja kissa.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Koirat

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekeuhkotulehdus, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. – bakteerien aiheuttamista taudeista.

Ehrlichia canis -bakteerin aiheuttaman koirien ehrlichioosin hoitoon.

Kissat

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekeuhkotulehdus, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. – bakteerien aiheuttamista taudeista.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on sairauksia, joihin liittyy oksentelua tai nielemisvaikeuksia (ks. myös kohta 4.6).

Ei saa käyttää eläimillä, joilla tiedetään olevan valoherkkyyttä (ks. myös kohta 4.6).

Ei saa käyttää koiranpennuille ja kissanpennuille ennen kuin hampaiden kiille on muodostunut.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ehrlichia canis -infektio: hoito on aloitettava kliinisten oireiden ilmaantuessa. Taudinaiheuttajan täydellistä hävittämistä ei aina saavuteta, mutta 28 päivän hoito johtaa yleensä kliinisten oireiden häviämiseen ja bakteerikuorman vähenemiseen. Hoidon pidempiaikainen kesto voi olla tarpeen hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin perusteella erityisesti vaikeassa tai kroonisessa ehrlichioosissa. Kaikkia hoidettuja potilaita on seurattava säännöllisesti myös kliinisen paranemisen jälkeen.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tabletit on annettava ruoan kanssa oksentelun välttämiseksi ja ruokatorven ärsytyksen todennäköisyyden vähentämiseksi.

Valmistetta on annettava varoen nuorille eläimille, sillä tetrasykliinit voivat aiheuttaa hampaiden pysyviä värimuutoksia, kun niitä annetaan hampaiden kehittymisen aikana. Kirjallisuuden mukaan doksisykliini aiheuttaa näitä poikkeavuuksia muita tetrasykliinejä epätodennäköisemmin, koska sen kyky kelatoida kalsiumia on heikentynyt.

Eläinlääkkeen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyytestaukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin ja tietoon kohdepatogeenien alttiudesta paikallisella ja alueellisella tasolla.

Eläinlääkkeen käyttö, joka poikkeaa valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista, voi lisätä doksisykliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden tetrasykliinien tehokkuutta ristiresistenssin mahdollisuuden vuoksi.

Eläinlääkevalmisteen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia antimikrobista hoitoa koskevia käytäntöjä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä doksisykliinille tai muille tetrasykliineille, on vältettävä kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa, ja eläinlääkevalmisteen käsittelyssä on käytettävä käsineitä.

Jos tunnet ihoärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Vahingossa aiheutuneesta nielemisestä, erityisesti lapsilla, voi aiheutua haittavaikutuksia, kuten oksentelua. Vahingossa aiheutuneen nielemisen välttämiseksi, läpipainopakkaukset on laitettava takaisin ulkopakkaukseen ja säilytettävä turvallisessa paikassa. Jos nielet valmistetta vahingossa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, kuten oksentelua, pahoinvointia, syljeneritystä, ruokatorvitulehdusta ja ripulia, on raportoitu hyvin harvinaisissa spontaaneissa raporteissa. Valoherkkyyttä ja valoihottumaa voi esiintyä tetrasykliinihoidon jälkeen voimakkaalle auringonvalolle tai ultraviolettivalolle altistumisen jälkeen. (Ks. myös kohta 4.3.)

Tetrasykliinin käyttö hampaiden kehittymisen aikana voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1, mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Rotilla ja kaneilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole saatu näyttöä doksisykliinin teratogeenisistä tai sikiötoksisista vaikutuksista. Koska kohde-eläinlajeista ei ole saatavilla tietoja, käyttöä ei kuitenkaan suositella raskauden aikana.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksisykliiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden antibioottien kanssa, etenkin bakterisidisten lääkkeiden, kuten beetalaktaamien, kanssa. Ristiresistenssiä tetrasykliinin kanssa voi esiintyä. Doksisykliinin puoliintumisaika lyhenee, kun samanaikaisesti annetaan barbituraatteja, fenytoiinia ja karbamatsiiniä.

Annostusta on ehkä muutettava antikoagulanttihoitoa saavilla eläimillä, sillä tetrasykliinit alentavat protrombiinin plasma-aktiivisuutta.

Suun kautta otettavien absorboivien aineiden, antasidien ja monivalentteja kationeja sisältävien valmisteiden samanaikaista antamista on vältettävä, sillä ne heikentävät doksisykliinin hyötyosuutta.

4.9 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Annostus on 10 mg doksisykliiniä painokiloa kohti päivässä, mikä vastaa yhtä tablettia 10 painokiloa kohti. Oikean annostuksen varmistamiseksi eläin on punnittava mahdollisimman tarkasti liian pienen tai suuren annostuksen välttämiseksi. Annostuksen säätämiseksi tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan. Annostus voidaan jakaa kahteen päivittäiseen annokseen. Hoidon kesto saatetaan muuttaa kliinisestä vasteesta riippuen eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin jälkeen.

Sairaus	Annostus-hoito	Hoidon kesto
Hengitystieinfektio	10 mg/kg päivässä	5–10 päivää
Koiran ehrlichioosi	10 mg/kg päivässä	28 vuorokautta

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet), tarvittaessa

Oksentelua voi esiintyä koirilla käytettäessä viisinkertaista annosta suositeltuun annokseen nähden. Koirilla raportoitiin kohonneita ALAT-, GGT-, ALP- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia viisinkertaisella yliannostuksella.

4.11 Varoaika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antibakteeriset aineet systeemiseen käyttöön; tetrasykliinit.
ATCvet-koodi: QJ01AA02.

5.1 Farmakodynamiikka

Doksisykliini on laajakirjoinen tetrasykliiniluokan antibiootti, joka on aktiivinen suurta määrää gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereja vastaan, mukaan lukien sekä aerobiset että anaerobiset lajit.

Doksisykliini estää bakteeriproteiinien synteesiä sitoutumalla 30-S-ribosomaalisiin alayksiköihin. Tämä häiritsee aminoasetyyli-tRNA:n sitoutumista mRNA-ribosomin kompleksin silmukoivaan alueeseen ja

estää aminohappojen kiinnittymistä pitkittyviin peptidiketjuihin; doksisykliinillä on pääasiallisesti bakteriostaattinen vaikutus.

Doksisykliinin tunkeutuminen bakteerisoluun tapahtuu sekä aktiivisella kuljettamisella että passiivisella diffuusiolla.

Tetrasykliiniluokan antibiooteille saadun resistenssin päämekanismeihin kuuluvat aktiivinen efflux-mekanismi ja ribosomaalinen suojaus. Kolmas mekanismi on entsymaattinen hajoaminen. Genejä, jotka välittävät resistenssiä, voidaan kuljettaa plasmideissa tai transposoneissa, kuten esimerkiksi *tet(M)*, *tet(O)* ja *tet(B)*, joita esiintyy sekä gram-positiivisissa että gram-negatiivisissa organismeissa, mukaan lukien kliiniset isolaatit.

Ristiresistenssi muille tetrasykliineille on yleistä, mutta riippuu vastustuskykyä aikaansaavasta mekanismista. Suuremman rasvaliukoisuuden ja solukalvojen läpäisykyvyn (tetrasykliiniin verrattuna) ansiosta doksisykliinillä on tietty teho mikro-organismeja vastaan, ja se on hankittu tetrasykliineille effluksipumpuilla. Ribosomaalisten suojaproteiinien välittämä vastustuskyky antaa kuitenkin ristiresistenssin doksisykliinille.

Seuraavat kohdebakteerien MIC-arvot kerättiin vuosina 2017–2018 osana käynnissä olevia eurooppalaisia valvontatutkimuksia:

Bakteeripatogeeni	Alkuperä (<i>testattujen kantojen määrä</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Koira – hengitystiet (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kissa – hengitystiet (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Koira – hengitystiet (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kissa – hengitystiet (77)	0,12	0,25

Ehrlichia canis -bakteerin antibioottiherkkyystiedot ovat rajalliset.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen doksisykliinin biologinen hyötyosuus on koirilla 45 % ja kissoilla 48 %. Huippupitoisuudet 4,5 µg/ml (koirat) ja 3,8 µg/ml (kissat) saavutetaan kolmen tunnin kuluessa suun kautta annostelusta, mikä tukee sitä, että doksisykliini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta.

Jakautuminen

Doksisykliini jakautuu laajalti koko organismissa fysikaaliskemikaalisten ominaisuuksiensa vuoksi, koska se on erittäin rasvaliukoinen. Jakautumistilavuus on koirilla 1,72 l/kg ja kissoilla 0,9 l/kg, mikä tukee doksisykliinin leviämistä verestä kudoksiin. Kirjallisuudessa koirilla proteiinin sitoutumisen ilmoitetaan olevan 91,75 % ± 0,63 ja 91,4 %. Kissoja koskevissa julkaisuissa ilmoitetaan, että proteiinin sitoutuminen on 98,35 % (+/-0,24).

Kudoksen pitoisuudet ihoa lukuun ottamatta ovat yleensä korkeampia kuin plasman pitoisuudet, mukaan lukien erityselimet (maksa, munuaiset ja suolisto) ja keuhkot.

Eliminaatio

Yhden antamiskerran jälkeen puoliintumisajan eliminaatio ($T_{1/2}$) on 7,84 tuntia ja vastaavasti 5,82 tuntia koirilla ja kissoilla. Erittymistä esiintyy muuttumattomana aktiivisessa muodossa (90 %) ulosteen kautta (noin 75 %), virtsan kautta (noin 25 %) ja alle 5 % sappiteiden kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 25 °C.
Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

50 ja 10 tabletin läpipainopakkaukset (polyvinyylikloridiasetyylikloridikompleksi ja alumiinifolio), jotka on pakattu pahvirasiaan.

Pahvirasia, joka sisältää 1 läpipainopakkauksen, jossa on 50 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 2 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 5 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 10 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 50 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.
Pahvirasia, joka sisältää 100 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täytetään kansallisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täytetään kansallisesti.

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

MYyntiä, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Pahvirasia 1 x 50 tabletille, 2 x 10 tabletille, 5 x 10 tabletille, 10 x 10 tabletille, 50 x 10 tabletille ja 100 x 10 tabletille

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kaupp nimi> 100 mg tabletit koirille ja kissoille
doksisykliinihyklaatti

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää:
Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 100 mg

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

4. PAKKAUSKOKO

1 x 50 tablettia
2 x 10 tablettia
5 x 10 tablettia
10 x 10 tablettia
50 x 10 tablettia
100 x 10 tablettia

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koirat ja kissat

6. KÄYTTÖAIHEET**7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA(VAROAJAT)

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {kuukausi/vuosi}

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä yli 25 °C.
Säilytä lämpöpainopakkaus ulkopakkauksessa.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Täytetään kansallisesti.

16. MYYNTILUVAN NUMEROT

Täytetään kansallisesti.

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä {numero}

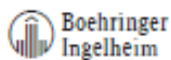
LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Läpipainopakkaus, jossa 10 tablettia ja 50 tablettia

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 100 mg tabletit koirille ja kissoille
doksisykliinihyklaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI



3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {kuukausi/vuosi}

4. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE
<Eläinlääkkeen kaupp nimi> 100 mg tabletit koirille ja kissoille

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:
Täytetään kansallisesti.

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Ranska

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kaupp nimi> 100 mg tabletit koirille ja kissoille
doksisykliinihyklaatti

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi tabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 100 mg

Vaaleankeltainen tai keltainen, kaksoiskupera, pyöreä, jakourteinen tabletti.
Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KÄYTTÖAIHEET

Koirat

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekuhkuume, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. – bakteerien aiheuttamista taudeista.

Ehrlichia canis -bakteerin aiheuttaman koirien ehrlichioosin (punkkien välittämä tauti) hoitoon.

Kissat

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekuhkuume, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. – bakteerien aiheuttamista taudeista.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
Ei saa käyttää eläimillä, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.
Ei saa käyttää eläimillä, joilla on sairauksia, joihin liittyy oksenteluatai nielemisvaikeuksia (ks. myös kohta Haittavaikutukset).
Ei saa käyttää eläimillä, joilla tiedetään olevan valoherkkyyttä (katso myös kohta Haittavaikutukset).

Ei saa käyttää koiranpennuille ja kissanpennuille ennen kuin hampaiden kiille on muodostunut.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Ruoansulatuselimistön hättavaikutuksia, kuten oksentelua, pahoinvointia (eläin vaikuttaa sairaalta), syljeneritystä (kuolaamista), ruokatorven tulehdusta (ruokatorven ärsytystä) ja ripulia on raportoitu hyvin harvinaisissa spontaaniseissa raporteissa.

Valoherkkyyttä ja valoihottumaa (ihoärsytystä) voi esiintyä tetrasykliinihoidon jälkeen voimakkaalle auringonvalolle tai ultraviolettivalolle altistumisen jälkeen. (Katso myös kohta Vasta-aiheet).

Tetrasykliinin käyttö hampaiden kehittymisen aikana voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa hättavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1, mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset hättavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koira ja kissa.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Suun kautta.

Annostus on 10 mg doksisykliiniä painokiloa kohti päivässä, mikä vastaa yhtä tablettia 10 painokiloa kohti. Annostus voidaan jakaa kahteen päivittäiseen annokseen. Hoidon kestoa saatetaan muuttaa kliinisestä vasteesta riippuen eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin jälkeen.

Sairaus	Annostus-hoito	Hoidon kesto
Hengitystieinfektio	10 mg/kg päivässä	5–10 päivää
Koiran ehrlichioosi	10 mg/kg päivässä	28 vuorokautta

9. ANNOSTUSOHJEET

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläin on punnittava mahdollisimman tarkasti liian pienen tai suuren annostuksen välttämiseksi. Annostuksen säätämiseksi tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan. Tabletit on otettava ruoan kanssa, jotta vältetään oksentelulta.

10. VAROAIKA(VAROAJAT)

Ei oleellinen.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Älä säilytä yli 25 °C.

Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa merkinnän EXP jälkeen. Eräntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Eläinlääkärille

Ehrlichia canis -infektio: hoito on aloitettava kliinisten oireiden ilmaantuessa. Taudinaiheuttajan täydellistä hävittämistä ei aina saavuteta, mutta 28 päivän hoito johtaa yleensä kliinisten oireiden häviämiseen ja bakteerikuorman vähenemiseen. Hoidon pidempiaikainen kesto voi olla tarpeen hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin perusteella erityisesti vaikeassa tai kroonisessa ehrlichioosissa. Kaikkia hoidettuja potilaita on seurattava säännöllisesti myös kliinisen paranemisen jälkeen.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tabletit on annettava ruoan kanssa oksentelun välttämiseksi ja ruokatorven ärsytyksen todennäköisyyden vähentämiseksi.

Tuotetta on annettava varoen nuorille eläimille, sillä tetrasykliinit voivat aiheuttaa hampaiden pysyviä värimuutoksia, kun niitä annetaan hampaiden kehittymisen aikana. Kirjallisuuden mukaan kuitenkin doksisykliini aiheuttaa näitä poikkeavuuksia muita tetrasykliinejä epätodennäköisemmin, koska sen kyky kelatoida kalsiumia on heikentynyt.

Eläinlääkärille

Eläinlääkkeen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyystestaukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin ja tietoon kohdepatogeenien alttiudesta paikallisella ja alueellisella tasolla.

Eläinlääkkeen käyttö, joka poikkeaa valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista, voi lisätä doksisykliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden tetrasykliinien tehokkuutta ristiresistenssin mahdollisuuden vuoksi.

Eläinlääkevalmisteen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia antimikrobista hoitoa koskevia käytäntöjä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Henkilöiden, joiden tiedetään olevan yliherkkiä doksisykliinille tai muille tetrasykliineille, on vältettävä kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa, ja eläinlääkevalmisteen käsittelyssä on käytettävä käsineitä.

Jos tunnet ihoärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Vahingossa aiheutuneesta nielemisestä, erityisestilapsilla, voi aiheutua haittavaikutuksia, kuten oksentelua. Vahingossa aiheutuneen nielemisen välttämiseksi, läpipainopakkaukset on laitettava takaisin ulkopakkaukseen ja säilytettävä turvallisessa paikassa. Jos nielet valmistetta vahingossa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Tiineys ja imetys

Rotilla ja kaneilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole saatu näyttöä doksisykliinin teratogeenisistä tai sikiötoksisista (sikiön epämuodostumat) vaikutuksista. Koska kohde-eläinlajeista ei ole saatavilla tietoja, käyttöä ei kuitenkaan suositella tiineyden aikana.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Doksisykliiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden antibioottien kanssa, etenkin bakterisidisten lääkkeiden, kuten beetalaktaamien (penisilliini, ampisilliini), kanssa. Ristiresistenssiä tetrasykliinin kanssa voi esiintyä.

Doksisykliinin puoliintumisaika lyhenee, kun samanaikaisesti annetaan barbituraatteja (eräitä rauhoittavia aineita), fenytoiinia ja karbamatsepiinia (kaksi epilepsialääketyyppiä).

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen eläimillä, jotka saavat antikoagulanttihoitoa (verenohennuslääkkeet), koska tetrasykliinit heikentävät protrombiinin plasman toimintaa.

Suun kautta otettavien absorboivien aineiden, antasidien (vatsaa suojaavien aineiden) ja monivalentteja kationeja sisältävien valmisteiden samanaikaista antamista on vältettävä, sillä ne heikentävät doksisykliinin hyötyosuutta.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Oksentelua voi esiintyä koirilla, joiden annos on viisinkertainen suositeltuun annokseen nähden. Koirilla raportoitiin kohonneita ALAT-, GGT-, ALP- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia viisinkertaisella yliannostuksella.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Täytetään kansallisesti.

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoot:

1 x 50 tablettia, 2 x 10 tablettia, 5 x 10 tablettia, 10 x 10 tablettia, 50 x 10 tablettia tai 100 x 10 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 250 mg tabletit koirille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi tabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 250 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen tai keltainen, kaksoiskupera, pyöreä, jakourteinen tabletti.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Koira

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekeuhkotulehdus, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien bakteerien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp.- bakteerien aiheuttamista taudeista.

Ehrlichia canis -bakteerin aiheuttaman koirien ehrlichioosin hoitoon.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Ei saa käyttää eläimillä, joilla on sairauksia, joihin liittyy oksentelua tai nielemisvaikeuksia (ks. myös kohta 4.6).

Ei saa käyttää eläimillä, joilla tiedetään olevan valoherkkyyttä (ks. myös kohta 4.6).

Ei saa käyttää koiranpennuille ennen kuin hampaiden kiille on muodostunut.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ehrlichia canis -infektio: hoito on aloitettava kliinisten oireiden ilmaantuessa. Taudinaihuttajan täydellistä hävittämistä ei aina saavuteta, mutta 28 päivän hoito johtaa yleensä kliinisten oireiden häviämiseen ja bakteerikuorman vähenemiseen. Hoidon pidempiaikainen kesto voi olla tarpeen hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin perusteella erityisesti vaikeassa tai kroonisessa ehrlichioosissa. Kaikkia hoidettuja potilaita on seurattava säännöllisesti myös kliinisen paranemisen jälkeen.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tabletit on annettava ruoan kanssa oksentelun välttämiseksi ja ruokatorven ärsytyksen todennäköisyyden vähentämiseksi.

Valmistetta on annettava varoen nuorille eläimille, sillä tetrasykliinit voivat aiheuttaa hampaiden pysyviä värimuutoksia, kun niitä annetaan hampaiden kehittymisen aikana. Kirjallisuuden mukaan doksisykliini aiheuttaa näitä poikkeavuuksia muita tetrasykliinejä epätodennäköisemmin, koska sen kyky kelatoida kalsiumia on heikentynyt.

Eläinlääkkeen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyystestaukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin ja tietoon kohdepatogeenien alttiudesta paikallisella ja alueellisella tasolla.

Eläinlääkkeen käyttö, joka poikkeaa valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista, voi lisätä doksisykliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden tetrasykliinien tehokkuutta ristiresistenssin mahdollisuuden vuoksi.

Eläinlääkevalmisteen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia antimikrobista hoitoa koskevia käytäntöjä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä doksisykliinille tai muille tetrasykliineille, on vältettävä kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa, ja eläinlääkevalmisteen käsittelyssä on käytettävä käsineitä.

Jos tunnet ihoärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Vahingossa aiheutuneesta nielemisestä, erityisesti lapsilla, voi aiheutua haittavaikutuksia, kuten oksentelua. Vahingossa aiheutuneen nielemisen välttämiseksi, läpipainopakkaukset on laitettava takaisin ulkopakkaukseen ja säilytettävä turvallisessa paikassa. Jos nielet valmistetta vahingossa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, kuten oksentelua, pahoinvointia, syljeneritystä, ruokatorvitulehdusta ja ripulia, on raportoitu hyvin harvinaisissa spontaaneissa raporteissa. Valoherkkyyttä ja valoihoitumaa voi esiintyä tetrasykliinihoidon jälkeen voimakkaalle auringonvalolle tai ultraviolettivalolle altistumisen jälkeen. (Ks. myös kohta 4.3.)

Tetrasykliinin käyttö hampaiden kehittymisen aikana voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1, mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Rotilla ja kaneilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole saatu näyttöä doksisykliinin teratogeenisistä tai sikiötoksisista vaikutuksista. Koska kohde-eläinlajeista ei ole saatavilla tietoja, käyttöä ei kuitenkaan suositella raskauden aikana.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Doksisykliiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden antibioottien kanssa, etenkin bakterisidisten lääkkeiden, kuten beetalaktaamien, kanssa. Ristiresistenssiä tetrasykliinin kanssa voi esiintyä. Doksisykliinin puoliintumisaika lyhenee, kun samanaikaisesti annetaan barbituraatteja, fenytoiinia ja karbamatsepiinia.

Annostusta on ehkä muutettava antikoagulanttihoitoa saavilla eläimillä, sillä tetrasykliinit alentavat protrombiinin plasma-aktiivisuutta.

Suun kautta otettavien absorboivien aineiden, antasidien ja monivalentteja kationeja sisältävien valmisteiden samanaikaista antamista on vältettävä, sillä ne heikentävät doksisykliinin hyötyosuutta.

4.9 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Annostus on 10 mg doksisykliiniä painokiloa kohti päivässä, mikä vastaa yhtä tablettia 25 painokiloa kohti. Oikean annostuksen varmistamiseksi eläin on punnittava mahdollisimman tarkasti liian pienen tai suuren annostuksen välttämiseksi. Annostuksen säätämiseksi tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan. Annostus voidaan jakaa kahteen päivittäiseen annokseen. Hoidon kesto saatetaan muuttaa kliinisestä vasteesta riippuen eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin jälkeen.

Sairaus	Annostus-hoito	Hoidon kesto
Hengitystieinfektio	10 mg/kg päivässä	5–10 päivää
Koiran ehrlichioosi	10 mg/kg päivässä	28 vuorokautta

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet), tarvittaessa

Oksentelua voi esiintyä koirilla käytettäessä viisinkertaista annosta suositeltuun annokseen nähden. Koirilla raportoitiin kohonneita ALAT-, GGT-, ALP- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia viisinkertaisella yliannostuksella.

4.11 Varoaika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antibakteeriset aineet systeemiseen käyttöön; tetrasykliinit.

ATCvet-koodi: QJ01AA02.

5.1 Farmakodynamiikka

Doksisykliini on laajakirjoinen tetrasykliiniluokan antibiootti, joka on aktiivinen suurta määrää gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereja vastaan, mukaan lukien sekä aerobiset että anaerobiset lajit.

Doksisykliini estää bakteeriproteiinien synteesiä sitoutumalla 30-S-ribosomaalisiin alayksiköihin. Tämä häiritsee aminoasetyyli-tRNA:n sitoutumista mRNA-ribosomin kompleksin silmukoivaan alueeseen ja estää aminohappojen kiinnittymistä pitkittyviin peptidiketjuihin; doksisykliinillä on pääasiallisesti bakteriostaattinen vaikutus.

Doksisykliinin tunkeutuminen bakteerisoluun tapahtuu sekä aktiivisella kuljettamisella että passiivisella diffuusiolla.

Tetrasykliiniluokan antibiooteille saadun resistenssin päämekanismeihin kuuluvat aktiivinen efflux-mekanismi ja ribosomaalinen suojaus. Kolmas mekanismi on entsymaattinen hajoaminen. Geenijä, jotka välittävät resistenssiä, voidaan kuljettaa plasmideissa tai transposoneissa, kuten esimerkiksi *tet(M)*, *tet(O)*

ja *tet(B)*, joita esiintyy sekä gram-positiivisissa että gram-negatiivisissa organismeissa, mukaan lukien kliiniset isolaatit.

Ristiresistenssi muille tetrasykliineille on yleistä, mutta riippuu vastustuskykyä aikaansaavasta mekanismista. Suuremman rasvaliukoisuuden ja solukalvojen läpäisykyvyn (tetrasykliiniin verrattuna) ansiosta doksisykliinillä on tietty teho mikro-organismeja vastaan, ja se on hankittu tetrasykliineille effluksipumpuilla. Ribosomaalisten suojaproteiinien välittämä vastustuskyky antaa kuitenkin ristiresistenssin doksisykliinille.

Seuraavat kohdebakteerien MIC-arvot kerättiin vuosina 2017–2018 osana käynnissä olevia eurooppalaisia valvontatutkimuksia:

Bakteeripatogeeni	Alkuperä (<i>testattujen kantojen määrä</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Koira – hengitystiet (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Koira – hengitystiet (27)	0,12	0,25

Ehrlichia canis -bakteerin antibioottiherkkyystiedot ovat rajalliset.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen doksisykliinin biologinen hyötyosuus on koirilla 45 % .

Huippupitoisuudet 4,5 µg/ml saavutetaan kolmen tunnin kuluessa suun kautta annostelusta, mikä tukee sitä, että doksisykliini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta.

Jakautuminen

Doksisykliini jakautuu laajalti koko organismissa fysikaaliskemikaalisten ominaisuuksiensa vuoksi, koska se on erittäin rasvaliukoinen. Jakautumistilavuus on koirilla 1,72 l/kg, mikä tukee doksisykliininin leviämistä verestä kudoksiin. Kirjallisuudessa koirilla proteiinin sitoutumisen ilmoitetaan olevan 91,75 % ± 0,63 ja 91,4 %.

Kudoksen pitoisuudet ihoa lukuun ottamatta ovat yleensä korkeampia kuin plasman pitoisuudet, mukaan lukien erityselimet (maksa, munuaiset ja suolisto) ja keuhkot.

Eliminaatio

Yhden antamiskerran jälkeen puoliintumisaajan eliminaatio (T_{1/2}) on 7,84 tuntia. Erittymistä esiintyy muuttumattomana aktiivisessa muodossa (90 %) ulosteen kautta (noin 75 %), virtsan kautta (noin 25 %) ja alle 5 % sappiteiden kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä yli 25 °C.

Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

10 tabletin läpipainopakkaukset (polyvinyylikloridiasetyylikloridikompleksi ja alumiinifolio), jotka on pakattu pahvirasiaan.

Pahvirasia, joka sisältää 1 läpipainopakkauksen, jossa on 10 tablettia.

Pahvirasia, joka sisältää 2 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.

Pahvirasia, joka sisältää 10 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täytetään kansallisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täytetään kansallisesti.

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

MYyntiä, toimittamista ja/tai käyttöä koskeva kielto
Ei oleellinen.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA**Pahvirasia 1 x 10 tabletille, 2 x 10 tabletille ja 10 x 10 tabletille****1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 250 mg tabletit koirille
doksisykliinihyklaatti

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää:
Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 250 mg

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

4. PAKKAUSKOKO

1 x 10 tablettia
2 x 10 tablettia
10 x 10 tablettia

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koirat.

6. KÄYTTÖAIHEET**7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA(VAROAJAT)**9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)**

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {kuukausi/vuosi}

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä yli 25 °C.

Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Täytetään kansallisesti.

16. MYYNTILUVAN NUMEROT

Täytetään kansallisesti.

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä {numero}

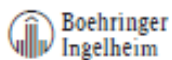
LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Läpipainopakkaus, jossa 10 tablettia

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 250 mg tabletit koirille
doksisykliinihyklaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI



3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {kuukausi/vuosi}

4. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE
<Eläinlääkkeen kauppanimi> 250 mg tabletit koirille

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:
Täytetään kansallisesti.

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Ranska

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Eläinlääkkeen kauppanimi> 250 mg tabletit koirille
doksisykliinihyklaatti

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi tabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Doksisykliini (doksisykliinihyklaattina)..... 250 mg

Vaaleankeltainen tai keltainen, kaksoiskupera, pyöreä, jakourteinen tabletti.
Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KÄYTTÖAIHEET

Hengitystieinfektioiden hoitoon, mukaan lukien nuha, nielurisatulehdus ja pesäkekeuhkokuume, jotka aiheutuvat doksisykliinille herkkien *Bordetella bronchiseptica* ja *Pasteurella* spp. – bakteerien aiheuttamista taudeista.

Ehrlichia canis -bakteerin aiheuttaman koirien ehrlichioosin (punkkien välittämä tauti) hoitoon.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
Ei saa käyttää eläimillä, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.
Ei saa käyttää eläimillä, joilla on sairauksia, joihin liittyy oksentelua tai nielemisvaikeuksia (ks. myös kohta Haittavaikutukset).
Ei saa käyttää eläimillä, joilla tiedetään olevan valoherkkyyttä (katso myös kohta Haittavaikutukset).
Ei saa käyttää koiranpennuille ennen kuin hampaiden kiille on muodostunut.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia, kuten oksentelua, pahoinvointia (eläin vaikuttaa sairaalta), syljeneritystä (kuolaamista), ruokatorven tulehdusta (ruokatorven ärsytystä) ja ripulia on raportoitu hyvin harvinaisissa spontaaniseissa raporteissa.

Valoherkkyyttä ja valoihottumaa (ihoärsytystä) voi esiintyä tetrasykliinihoidon jälkeen voimakkaalle auringonvalolle tai ultraviolettivalolle altistumisen jälkeen. (Katso myös kohta Vasta-aiheet).

Tetrasykliinin käyttö hampaiden kehittymisen aikana voi aiheuttaa hampaiden värjäytymistä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1, mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1, mutta alle 10 / 10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Koira.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Suun kautta.

Annostus on 10 mg doksisykliiniä painokiloa kohti päivässä, mikä vastaa yhtä tablettia 25 painokiloa kohti. Annostus voidaan jakaa kahteen päivittäiseen annokseen. Hoidon kesto saatetaan muuttaa kliinisestä vasteesta riippuen eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin jälkeen.

Sairaus	Annostus-hoito	Hoidon kesto
Hengitystieinfektio	10 mg/kg päivässä	5–10 päivää
Koiran ehrlichioosi	10 mg/kg päivässä	28 vuorokautta

9. ANNOSTUSOHJEET

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläin on punnittava mahdollisimman tarkasti liian pienen tai suuren annostuksen välttämiseksi. Annostuksen säätämiseksi tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan. Tabletit on otettava ruoan kanssa, jotta vältetään oksentelulta.

10. VAROAIKA(VAROAJAT)

Ei oleellinen.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Älä säilytä yli 25 °C.

Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa merkinnän EXP jälkeen. Eräntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Eläinlääkärille

Ehrlichia canis -infektio: hoito on aloitettava kliinisten oireiden ilmaantuessa. Taudinaiheuttajan täydellistä hävittämistä ei aina saavuteta, mutta 28 päivän hoito johtaa yleensä kliinisten oireiden häviämiseen ja bakteerikuorman vähenemiseen. Hoidon pidempiaikainen kesto voi olla tarpeen hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvioinnin perusteella erityisesti vaikeassa tai kroonisessa ehrlichioosissa. Kaikkia hoidettuja potilaita on seurattava säännöllisesti myös kliinisen paranemisen jälkeen.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tabletit on annettava ruoan kanssa oksentelun välttämiseksi ja ruokatorven ärsytyksen todennäköisyyden vähentämiseksi.

Tuotetta on annettava varoen nuorille eläimille, sillä tetrasykliinit voivat aiheuttaa hampaiden pysyviä värimuutoksia, kun niitä annetaan hampaiden kehittymisen aikana. Kirjallisuuden mukaan kuitenkin doksisykliini aiheuttaa näitä poikkeavuuksia muita tetrasykliinejä epätodennäköisemmin, koska sen kyky kelatoida kalsiumia on heikentynyt.

Eläinlääkärille

Eläinlääkkeen käytön tulee perustua kohdepatogeenien tunnistamiseen ja herkkyydestä tarkastukseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua epidemiologisiin tietoihin ja tietoon kohdepatogeenien alttiudesta paikallisella ja alueellisella tasolla.

Eläinlääkkeen käyttö, joka poikkeaa valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista, voi lisätä doksisykliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä ja heikentää muiden tetrasykliinien tehokkuutta ristiresistenssin mahdollisuuden vuoksi.

Eläinlääkevalmisteen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia antimikrobista hoitoa koskevia käytäntöjä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Henkilöiden, joiden tiedetään olevan yliherkkiä doksisykliinille tai muille tetrasykliineille, on vältettävä kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa, ja eläinlääkevalmisteen käsittelyssä on käytettävä käsineitä.

Jos tunnet ihoärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Vahingossa aiheutuneesta nielemisestä, erityisesti lapsilla, voi aiheutua haittavaikutuksia, kuten oksentelua. Vahingossa aiheutuneen nielemisen välttämiseksi, läpipainopakkaukset on laitettava takaisin ulkopakkaukseen ja säilytettävä turvallisessa paikassa. Jos nielet valmistetta vahingossa, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Tiineys ja imetys

Rotilla ja kaneilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole saatu näyttöä doksisykliinin teratogeenisistä tai sikiötoksisista (sikiön epämuodostumat) vaikutuksista. Koska kohde-eläinlajeista ei ole saatavilla tietoja, käyttöä ei kuitenkaan suositella tiineyden aikana.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Doksisykliiniä ei saa käyttää samanaikaisesti muiden antibioottien kanssa, etenkin bakterisidisten lääkkeiden, kuten beetalaktaamien (penisilliini, ampisilliini), kanssa. Ristiresistenssiä tetrasykliinin kanssa voi esiintyä.

Doksisykliinin puoliintumisaika lyhenee, kun samanaikaisesti annetaan barbituraatteja (eräitä rauhoittavia aineita), fenytoiinia ja karbamatsepiinia (kaksi epilepsialääketyyppiä).

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen eläimillä, jotka saavat antikoagulanttihoitoa (verenohennuslääkkeet), koska tetrasykliinit heikentävät protrombiinin plasman toimintaa.

Suun kautta otettavien absorboivien aineiden, antasidien (vatsaa suojaavien aineiden) ja monivalentteja kationeja sisältävien valmisteiden samanaikaista antamista on vältettävä, sillä ne heikentävät doksisykliinin hyötyosuutta.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Oksentelua voi esiintyä koirilla, joiden annos on viisinkertainen suositeltuun annokseen nähden. Koirilla raportoitiin kohonneita ALAT-, GGT-, ALP- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia viisinkertaisella yliannostuksella.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Täytetään kansallisesti.

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoot:

1 x 10 tablettia, 2 x 10 tablettia tai 10 x 10 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.