

Prilog I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Belgija	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Belgija	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Hrvatska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Hrvatska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doksiciklin	250 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Češka Republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Češka Republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Danska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Danska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Francuska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Francuska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Francuska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doksiciklin	250 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Njemačka	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Grčka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Grčka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Grčka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doksiciklin	250 mg	Tablete	Psi	Kroz usta

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarod no nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Irska	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Irska	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Italija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Italija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Italija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doksiciklin	250 mg	Tablete	Psi	Kroz usta

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Litva	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Litva	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Luksemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Luksemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Norveška	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Norveška	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doksiciklin	250 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Rumunjska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke I psi	Kroz usta
Rumunjska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Rumunjska	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doksiciklin	250 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Slovačka Republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke I psi	Kroz usta

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Slovačka Republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Španjolska	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	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Španjolska	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	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Švedska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Švedska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta

Država članica EU/EEA	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Nizozemska	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comeniusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Nizozemska	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comeniusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksiciklin	100 mg	Tablete	Psi	Kroz usta
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksiciklin	20 mg	Tablete	Mačke i psi	Kroz usta

¹ Za Ujedinjeno Kraljevstvo, od 1. siječnja 2021., zakon EU-e primjenjuje se samo na područje Sjeverne Irske (NI) u mjeri predviđenoj Protokolom o Irskoj / NI.

Prilog II

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa
svojstava, označavanja i upute o lijeku**

Cjelokupni sažetak znanstvene procjene VMP-a Ronaxan i pridruženih naziva (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Ronaxan i njegovi pridruženi nazivi tablete su koje kao djelatnu tvar sadrže 20 mg, 100 mg ili 250 mg doksiciklin hiklata. Doksiciklin je druga generacija ciklona širokog spektra koji pripada tetraciklinskoj skupini. Djeluje protiv velikog broja gram-pozitivnih i gram-negativnih patogena, uključujući sojeve otporne na tetracikline prve generacije.

Njemačka je 12. kolovoza 2019. Europskoj agenciji za lijekove (Agenciji) poslala obavijest o upućivanju VMP-a Ronaxan i pridruženih naziva u skladu s člankom 34. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ. Njemačka je uputila to pitanje zbog različitih nacionalnih odluka država članica EU-a koje su dovele do odstupanja u informacijama o VMP-u za Ronaxan i pridružene nazive.

Glavna područja neusklađenosti u postojećim informacijama o VMP-u odnose se na ciljne vrste životinja, indikacije i doziranje.

Od Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) zatraženo je da iznese svoje mišljenje o tom pitanju te da uskladi informacije o VMP-u za Ronaxan i pridružene nazive.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Ovo upućivanje odnosi se na tablete Ronaxan od 20 mg, 100 mg i 250 mg.

Sažetak opisa svojstava (SPC), dio 4.1. Ciljne vrste životinja

Za tablete Ronaxan od 20 mg svi predmetni veterinarsko-medicinski proizvodi odobreni su za ciljne vrste „psi i mačke“, no postojale su male razlike u formulaciji za ciljnu vrstu „psi“. Stoga se usklađivanje ciljnih vrsta „psi i mačke“ smatralo prihvatljivim.

U slučaju tableta Ronaxan od 100 mg, usklađivanje na „pse i mačke“ bilo je proširenje na ciljnu vrstu mačke u nekim državama članicama. Budući da je VMP Ronaxan registriran dulje vrijeme za primjenu u mačaka, bez razloga za zabrinutost u pogledu nedostatka djelotvornosti ili sigurnosti, na temelju farmakovigilancijskih podataka, to se usklađivanje također smatralo prihvatljivim.

Tablete Ronaxan od 250 mg odobrene su za primjenu u pasa kod svih veterinarsko-medicinskih proizvoda na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja te stoga nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije predložio izmjenu jer je to već usklađeno.

SPC, dio 4.2. Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Indikacija za infekcije dišnog sustava

Predložena indikacija za pse bila je: „*Za liječenje akutnih i kroničnih infekcija gornjeg dišnog sustava i kompleksa psećih zaraznih bolesti dišnih putova, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhitis povezan s bakterijama Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*“

Predložena indikacija za mačke bila je: „*Za liječenje akutnih i kroničnih infekcija gornjeg dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhitis povezan s bakterijama Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*“

Kako bi potkrijepio predloženu indikaciju za infekcije dišnog sustava, nositelj odobrenja za stavljanje u promet uputio je na podatke o minimalnoj inhibitornoj koncentraciji (MIK) doksiciklina za ciljne patogene, farmakokinetičke/farmakodinamičke (PK/PD) podatke, uključujući novu analizu uključenu u

stručno izvješće nositelja odobrenja za stavljanje u promet te kliničke podatke navedene u prvim zahtjevima za odobrenje za stavljanje u promet i u objavljenoj literaturi.

Podatci o osjetljivosti preuzeti su iz programa nadzora u Francuskoj (izvješća mreže Resapath)², Njemačkoj (izvješća BVL-a)³ i ispitivanja Compath II (Morrissey, *et al* 2016.⁴) i III koje je provela skupina Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), a obuhvaćaju podatke iz najviše 12 europskih zemalja. Ti su se podatci smatrali najrelevantnijima jer su uključivali distribucije MIK-a iz nekoliko zemalja.

Nema utvrđenih kliničkih graničnih vrijednosti za bakterije *Pasteurella* spp. i *Bordetella bronchiseptica* u mačaka i pasa, ali u usporedbi s provizornim epidemiološkim graničnim vrijednostima od 1 µg/ml za doksiciklin za bakteriju *Pasteurella multocida* i epidemiološkim graničnim vrijednostima od 1 µg/ml za tetraciklin za bakteriju *Bordetella bronchiseptica* koje su dostupne Europskom odboru za testiranje antimikrobne osjetljivosti, prikazani MIK-ovi za izolate iz pasa i mačaka s bolestima dišnog sustava prikupljeni u posljednjih pet godina bili su reprezentativni za populaciju divljih tipova (MIK₉₀ uglavnom ≤ 0,25 µg/ml za bakterije *Pasteurella* spp. i *P. multocida* i ≤ 1 µg/ml za bakteriju *Bordetella bronchiseptica*). Nisu zabilježeni ni snažni trendovi smanjene osjetljivosti tijekom vremena na temelju usporedbi podataka o MIK-u iz ispitivanja Compath II (podatci iz razdoblja 2013. – 2014) i Compath III (podatci iz razdoblja 2017. – 2018), godišnjih izvješća mreže Resapath od 2013. do 2018.² i izvješća BVL-a od 2006./2007. do 2018.

U skladu s novom farmakokinetičkom/farmakodinamičkom analizom koju je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, preporučena doza omogućila bi liječenje ciljnih bakterija kod kojih je MIK < 0,03 µg/ml u mačaka i < 0,125 µg/ml u pasa. Primjenom tih graničnih vrijednosti djelotvornost liječenja bila bi samo djelomična u odnosu na ciljne patogene u pasa (68 % bakterija *B. bronchiseptica* i 82 % bakterija *Pasteurella* spp. u pasa s infekcijama dišnog sustava imalo je MIK < 0,125 µg/ml u podacima iz ispitivanja Compath III), a nije podržana u mačaka (u podacima iz ispitivanja Compath III za bakteriju *Pasteurella* spp. nijedan izolat u mačaka s infekcijama dišnog sustava nije imao MIK < 0,03 µg/ml). To se smatralo razlogom za zabrinutost, ali je također potvrđeno da mogu postojati određene specifične značajke dišnog sustava koje nisu uzete u obzir u farmakokinetičkoj/farmakodinamičkoj analizi, kao što su potencijalno više koncentracije lijeka u tekućini epitelne ovojnice, kako je to navedeno za reprezentativni tigeciklin tetraciklinskog razreda u ljudi (Rodvold, *et al* 2017.)⁵.

Klinička ispitivanja koja su provedena za VMP Ronaxan kao dio prvih zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet i relevantna su za respiratornu indikaciju, obuhvaćala su 14 nekontroliranih ispitivanja provedenih 1984. i 1985., kojima je bio obuhvaćen 31 pas i 101 mačka, koji su liječeni

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.

ambulantno u ordinacijama različitih specijalista ili u Nacionalnim veterinarskim školama u Nantesu i Toulouseu, kao i jedno usporedno ispitivanje u kojem su mačke i psi liječeni ili VMP-om Ronaxan ili amoksicilinom. Životinje su liječene dnevnom dozom od 10 mg po kg tjelesne težine tijekom razdoblja od 3 do 30 dana. Prijavljena je ukupna stopa izlječenja od 85 %, u 13 % slučajeva došlo je do bitnog poboljšanja, a u 2 % zabilježen je neuspjeh. Međutim, smatralo se da su ova ispitivanja pružila samo ograničenu potporu djelotvornosti zbog nedostataka prilikom izvedbe ispitivanja (nedostatak kontrolne skupine, nedovoljno opisano uključivanje/isključivanje životinja iz ispitivanja i krajnje točke djelotvornosti, nedostatak bakteriološke dijagnoze i neujednačeno trajanje liječenja).

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet također se pozvao na objavljenu literaturu^{6,7,8,9,10,11}. Ni u jednoj od šest navedenih referencija nisu izneseni podatci o kliničkoj djelotvornosti koji se smatraju relevantni za predloženu indikaciju. Međutim, potvrđeno je da se u navedenoj literaturi podupire uporaba tetraciklina za liječenje bolesti dišnog sustava u pasa i mačaka. To je potvrdilo i Međunarodno društvo za zarazne bolesti kućnih ljubimaca (ISCAID) koje preporučuje uporabu doksiciklina (u predloženoj dozi od 10 mg po kg tjelesne težine) kao prvu metodu izbora liječenja akutne i kronične bakterijske infekcije gornjih dišnih putova u mačaka i pasa (Lappin *et al.* 2017.)¹².

Iako se dostavljeni podatci o djelotvornosti smatraju ograničenima, CVMP je smatrao da se u okviru postupka upućivanja u skladu s člankom 34. indikacija može zadržati na temelju ustaljene primjene i nedostatka dokaza koji bi upućivali na rizik, kao što su nove informacije o farmakovigilanciji u vezi sa sumnjom o nedostatku očekivane djelotvornosti. VMP Ronaxan odobren je za liječenje infekcija dišnog sustava u mačaka i pasa u svim državama članicama u kojima je VMP Ronaxan odobren, uz prijavljenu globalnu stopu sumnje na nedostatak očekivane djelotvornosti od 0,02 oboljele životinje na 10 000 liječenih životinja, na temelju podataka o farmakovigilanciji između 1. siječnja 1999. i 31. listopada 2020. Nadalje, potvrđeno je da se doksiciklin u predloženoj dozi preporučuje kao prva metoda izbora liječenja infekcija dišnog sustava u pasa i mačaka u međunarodnim smjernicama za antimikrobnu primjenu (Lappin *et al.* 2017.)¹². Na temelju toga zaključeno je da se indikacija za liječenje infekcija dišnih putova za obje ciljane vrste životinja može prihvatiti.

Međutim, usklađena indikacija koju je predložio nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije se smatrala u potpunosti primjerenom zbog sljedećeg:

Ni indikacija za kompleks psećih zaraznih bolesti dišnih putova (engl. *canine infectious respiratory disease complex*, CIRDC) ni bronhitis nisu uključeni u nacionalno odobrene sažetke opisa svojstava. Ta se dodavanja nisu mogla prihvatiti jer je svrha postupka upućivanja iz članka 34. uskladiti razlike među informacijama o VMP-u u različitim državama članicama te stoga nije moguće dodavati nove indikacije koje prethodno nisu bile odobrene ni u jednoj državi članici.

Predložena usklađena indikacija uključivala je akutne i kronične infekcije gornjeg dišnog sustava. Budući da u većini nacionalno odobrenih sažetaka opisa svojstava nije bilo razlike između akutnih i kroničnih infekcija, prijedlog o proširenju indikacije posebno za akutne i kronične infekcije dišnog sustava nije se smatrao odgovarajućim.

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.

Budući da je predložena indikacija protiv bakterije *Pasteurella* spp, smatralo se da nije potrebna posebna indikacija protiv bakterije *P. multocida*.

Predloženo brisanje infekcija donjeg dišnog sustava smatralo se upitnim jer je antimikrobno liječenje infekcija dišnog sustava često indicirano samo ako infekcija utječe na donji dišni sustav.

Na temelju navedenog, CVMP se složio sa sljedećim indikacijama za obje ciljne vrste životinja u usklađenom sažetku opisa svojstava: „Za liječenje infekcija dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju prouzročene bakterijama *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljivima na doksiciklin.“

Indikacija za kožne infekcije

Predložena indikacija za pse bila je: „Za liječenje akutnih i subakutnih površinskih infekcija kože, uključujući gnojni dermatitis, povezanih s bakterijom *Staphylococcus* spp.“

Predložena indikacija za mačke bila je: „Za liječenje akutnih i subakutnih površinskih infekcija kože, uključujući gnojni dermatitis, povezanih s bakterijama *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp.“

Kako bi potkrijepio predložene indikacije za kožne infekcije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet pozvao se na podatke o MIK-u doksikilinea za ciljne patogene, farmakokinetičke/farmakodinamičke podatke i kliničke podatke navedene u prvim zahtjevima za odobrenje za stavljanje u promet i u objavljenoj literaturi.

Predstavljeni podatci o osjetljivosti uglavnom su bili iz ispitivanja Compath III koje je provela skupina CEESA, a obuhvaćali su podatke iz najviše 12 europskih zemalja, ali i iz francuskih programa nadzora (izvješća mreže Resapath za razdoblje 2013. – 2018.)².

Za stafilokoke u pasa, Institut za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) utvrdio je kliničke granične vrijednosti za doksiciklin za infekcije kože i mekog tkiva uzrokovane bakterijom *Staphylococcus pseudintermedius* kako slijedi: $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ za osjetljivost, $0,25$ za intermedijer i $\geq 0,5$ za rezistenciju. Na temelju tih graničnih vrijednosti smatralo se da je 40,5 % izolata skupine *S. intermedius* iz ispitivanja Compath III ($n = 440$) rezistentno. Visoka razina rezistencije potvrđena je i objavljenim podacima iz Francuske (Ganiere *et al.*, 2005.)¹³ i Danske (Maaland *et al.*, 2013.)¹⁴ koji upućuju na udio rezistencije bakterije *S. pseudintermedius* u pasa od 46 % (ukupna $n = 50$), odnosno oko 40 % (ukupna $n = 93$) (podatci na temelju izolata prikupljenih između 2002. i 2012.). Prema podacima prikupljenima u mreži Resapath za bakteriju *S. pseudintermedius* kod infekcija kože i mekog tkiva u pasa, udio sojeva klasificiranih kao osjetljivi smanjio se s 90 % ($n = 58$) u 2017. na 60 % ($n = 62$) u 2018.

Za mačke, vrijednosti MIK-ova za bakterije *P. multocida* i *Pasteurella* spp. kod infekcija kože bile su slične onima zabilježenima kod infekcija dišnog sustava ($\text{MIK}_{50} = 0,12 \mu\text{g/ml}$ i $\text{MIK}_{90} = 0,25 \mu\text{g/ml}$). Prijavljeni MIK_{50} i MIK_{90} za stafilokoke bili su $0,06 \mu\text{g/ml}$ i $0,5 \mu\text{g/ml}$ za *S. aureus* ($n = 48$), $0,06 \mu\text{g/ml}$ i $0,25 \mu\text{g/ml}$ za *S. felis* ($n = 33$) i za koagulaza-negativne stafilokoke ($n = 44$) te $0,06 \mu\text{g/ml}$ i $4 \mu\text{g/ml}$ za skupinu *S. intermedius* ($n = 24$). Nema dostupnih graničnih vrijednosti za mačke, ali na temelju dostavljene farmakokinetičke/farmakodinamičke analize preporučena doza omogućila bi liječenje ciljnih bakterija čija je vrijednost $\text{MIK} < 0,03 \mu\text{g/ml}$ u mačaka. Primjenom te granične vrijednosti djelotvornost liječenja nije potkrijepljena u mačaka.

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.

Kliničkim ispitivanjima za VMP Ronaxan provedena u okviru prvih zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet bila su obuhvaćena 43 psa liječena od piodermije ili „pseudo-piodermije” te 22 psa i 10 mačaka liječenih od apscesa, fistula ili inficiranih rana. Liječenje je trajalo od pet do 20 dana. Stopa odgovora iznosila je 56 % za piodermiju i 69 % za apscese, fistule ili inficirane rane. Smatralo se da su ova ispitivanja pružila vrlo ograničenu potporu djelotvornosti zbog nedostataka prilikom izvedbe ispitivanja (nedostatak kontrolne skupine, nedovoljno opisano uključivanje/isključivanje životinja iz ispitivanja i krajnje točke djelotvornosti, nedostatak bakteriološke dijagnoze i neujednačeno trajanje liječenja). Osim toga, nisu bile uključene mačke s piodermijom, a stopa odgovora na liječenje pseće piodermije smatrala se niskom.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet pozvao se i na objavljenu literaturu, ali ni u jednoj od četiriju navedenih referencija nisu izneseni podatci o kliničkoj djelotvornosti relevantni za predloženu indikaciju. Također se napominje da se u smjernicama ISCAID-a za površinski bakterijski folikulitis u pasa (Hillier *et al* 2014.)¹⁵ doksiciklin ne preporučuje kao prva metoda izbora liječenja, nego kao druga metoda izbora liječenja. Osim toga, trajanje liječenja preporučeno u navedenim smjernicama za površinsku pseću piodermiju znatno je dulje od onoga odobrenog za VMP Ronaxan za infekcije kože (tj. 21 dan u usporedbi s 5 – 10 dana).

VMP Ronaxan nije odobren za liječenje infekcija kože u većini država članica u kojima je odobren. Podatci o osjetljivosti u pasa pokazali su da je rezistencija na doksiciklin u glavnom ciljnom patogenu česta (40,5 % za skupinu *S. pseudintermedius*) i raširena u Europi. Klinički podatci kojima bi se poduprla djelotvornost za predloženu indikaciju za primjenu bili su malobrojni, uz nesigurnost o tome bi li odobreno trajanje liječenja bilo dostatno. Za mačke, predložena indikacija za kožu nije potkrijepljena dostavljenim farmakokinetičkim/farmakodinamičkim podacima i nedostaju klinički podatci relevantni za predloženu indikaciju. Djelotvornost VMP-a Ronaxan pri predloženom režimu doziranja za predloženu indikaciju u pasa i mačaka nije se smatrala odgovarajuće potkrijepljenom, što se smatralo posebno zabrinjavajućim za antimikrobno sredstvo s obzirom na rizik razvoja rezistencije. Na temelju toga CVMP je smatrao da je omjer koristi i rizika za predložene indikacije za kožu u pasa i mačaka negativan te da te indikacije treba izostaviti.

Indikacija za erlihiozu

Liječenje bolesti koje se prenose vektorima povezane s bakterijom *Ehrlichia canis* odobreno je u brojnim državama članicama, a odobrenje se temeljilo na podacima iz literature.

Kako bi potkrijepio indikaciju za liječenje bolesti koje se prenose vektorima povezane s bakterijom *E. canis* u pasa, nositelj odobrenja za stavljanje u promet pozvao se na podatke o djelotvornosti iz objavljene literature koji su se odnosili i na eksperimentalne i na prirodne infekcije. Bilo je dostupno osam izvješća sa psima koji su bili eksperimentalno zaraženi bakterijom *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}.

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.

Skupine su općenito bile male, a rasporedi liječenja razlikovali su se među ispitivanjima. U samo dva izvješća upotrijebljeno je predloženo doziranje za liječenje doksiciklinom. U tim dvama ispitivanjima izliječeno je osam od deset pasa, odnosno četiri od pet pasa (što je potvrđeno negativnom analizom lančane reakcije polimerazom (PCR)). U ostalim ispitivanjima doksiciklin se primjenjivao u manjim dozama ili je bio podijeljen u dvije dnevne doze ili s kraćim trajanjem liječenja. U ta eksperimentalna ispitivanja nisu bile uključene kontrolne skupine.

Zbog nedostataka prilikom izvedbe ispitivanja i izvješćivanja zaključeno je da ta eksperimentalna ispitivanja podupiru samo predloženu indikaciju za liječenje bolesti koje se prenose vektorima povezane s bakterijom *E. canis* u pasa. Ipak, čini se da se stanje pasa s kliničkim znakovima monocitne erlihioze (CME) u tim eksperimentalnim ispitivanjima poboljšalo u kliničkom smislu u roku od nekoliko dana od početka liječenja doksiciklinom.

Predstavljena su četiri izvješća o ispitivanjima među prirodno zaraženim psima. U jednom od tih ispitivanja (Breitschwerdt *et al.*) (1998b)²⁴, čini se da su terapijom doksiciklinom izliječena četiri psa zaražena bakterijom *E. canis* (kako je potvrđeno negativnim rezultatom PCR-a). Međutim, jedan je pas ponovno imao pozitivan rezultat PCR-a nakon šest mjeseci praćenja i nije se mogla isključiti ponovna infekcija. Čini se da su psi u tom ispitivanju klinički odgovorili na liječenje.

U drugom ispitivanju (Sainz *et al.*) (2000.)²⁵ dijagnoza je postavljena na temelju serologije, što se smatralo nedostatkom tog ispitivanja jer dijagnoza nije potvrđena PCR-om, a poznato je da bakterija *Ehrlichia* spp. pokazuje unakrsnu reaktivnost serologije te se stoga ne može isključiti infekcija vrstama koje nisu *E. canis*. Od ukupno 93 psa, 32 su liječena doksiciklinom u predloženoj dozi. Psi s nespecifičnim simptomima obično su se oporavili u kratkom razdoblju (tj. 1 – 2 dana), a broj trombocita vratio se na normalnu razinu. Nisu izneseni podatci o klirensu bakterije *E. canis*.

Treće ispitivanje (Van der Krogt (2010).)²⁶ obuhvatilo je 50 pasa sa sumnjom na infekciju bakterijom *E. canis* s otoka Curacao. Dijagnoza je postavljena na temelju kliničkih znakova, hematologije i/ili brzog testa na antitijela imunoglobulina G. Nije potvrđeno da se u svim slučajevima radilo o infekciji bakterijom *E. canis*. Psi su liječeni doksiciklinom (5 – 10 mg po kg tjelesne težine na dan) u razdoblju od jednog do tri tjedna. Na temelju tog ispitivanja nisu se mogli donijeti konačni zaključci zbog nejasnoća u pogledu dijagnoze i trajanja liječenja u odnosu na ishod (vrlo je malo pasa bilo dostupno za naknadne analize).

Četvrto izvješće (Villaescusa *et al.*) (2015.)²⁷ obuhvaćalo je 20 pasa s CME-om koji su prirodno zaraženi bakterijom *E. canis*. Dijagnoza se temeljila na kliničkim znakovima i serologiji ili PCR-u. Psi su liječeni u skladu s predloženim doziranjem te se većina liječenih pasa klinički oporavila.

Općenito, podatci iz literature koje je naveo nositelj odobrenja za stavljanje u promet pružaju ograničenu potporu predloženoj indikaciji za *E. canis* u pasa. Nedostaju relevantni podatci o osjetljivosti te nisu bila dostupna kontrolirana klinička ispitivanja koja bi poduprla indikaciju. Bilo je dostupno nekoliko serija slučajeva koje upućuju na kliničko poboljšanje u pasa s akutnim ili

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

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

²⁵ Sainz A., Tesouro M., 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.

subkliničkim CME-om liječenih doksiciklinom u predloženoj dozi. Međutim, CVMP je potvrdio da je VMP Ronaxan indiciran za liječenje infekcija bakterijom *E. canis* u nekoliko država članica, bez razloga za zabrinutost u pogledu prijavljenog nedostatka djelotvornosti. Stoga je CVMP zaključio da je indikacija za liječenje pseće erlihioze uzrokovane bakterijom *Ehrlichia canis* u pasa prihvatljiva za usklađeni sažetak opisa svojstava.

Kako bi potkrijepio indikaciju za liječenje bolesti koje se prenose vektorima povezane s bakterijom *E. canis* u mačaka, nositelj odobrenja za stavljanje u promet pozvao se na podatke o djelotvornosti iz objavljene literature koja se sastoji od sedam izvješća^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tri izvješća obuhvaćala su studije slučaja ili male serije slučajeva u kojima su sudjelovale mačke s granulocitnom erlihiozom uzrokovanom bakterijom *Anaplasma fagocytophilum* i stoga se nisu smatrale relevantnima. Dva su izvješća bila revizijski dokumenti i nisu sadržavala vlasničke podatke. Predložena indikacija poduprta je dvama izvješćima.

U publikaciji Beaufilsa (1999.)²⁸ opisano je ispitivanje koje je uključivalo 11 mačaka s kliničkim znakovima i pozitivnom serologijom za *E. canis*. Sedam mačaka liječeno je doksiciklinom. Mačke su klinički izliječene nakon nekoliko dana terapije. Poznato je da se antitijela na rikeciozu mogu otkriti tehnikama imunofluorescencije i enzimski povezanog imunosorbentnog testa (ELISA), ali da *E. canis* može unakrsno reagirati s drugim vrstama parazita *Ehrlichia*. PCR nije upotrijebljen za potvrdu slučajeva u tom ispitivanju, što se smatra nedostatkom.

U publikaciji Breitschwerdt *et al.* (2002.)²⁹ opisani su primjeri triju mačaka koje su prirodno zaražene sojevima *E. canis* (sojevi iz Sjedinjenih Američkih Država) i liječene doksiciklinom. Sve su mačke bile negativne na antitijela specifična za *E. canis*, ali infekcija organizmom *E. canis* potvrđena je PCR-om. Mačke su liječene doksiciklinom u većim dozama nego što je trenutačno predloženo. Sve su mačke istodobno primale druge lijekove, uključujući prednizolon, što može utjecati na rezultate. Zdravlje mačaka klinički se poboljšalo u roku od nekoliko dana nakon početka liječenja.

Podatci koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet pružaju vrlo ograničenu potporu predloženoj indikaciji za liječenje infekcije bakterijom *E. canis* u mačaka. Nisu bili dostupni farmakokinetički ili relevantni farmakodinamički podatci koji bi poduprli dozu i djelotvornost te nisu bila dostupna kontrolirana klinička ispitivanja koja bi poduprla indikaciju koja se oslanjala na vrlo malen broj izvješća o slučajevima. Podatci iz samo jednog izvješća, koje se odnosilo na 11 mačaka, potječu iz Europe, a dijagnoza se u tim slučajevima temeljila samo na serologiji i stoga se unakrsna reakcija s drugim vrstama bakterije *Ehrlichia* spp. nije mogla isključiti. Bakteriološko izlječenje nakon liječenja nije sigurno, ali vjerojatno nije dovršeno u svih liječenih mačaka. S obzirom na te nedostatke, CVMP je zaključio da se indikacija mačje erlihioze treba izostaviti.

SPC, dio 4.3. Kontraindikacije

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je popis kontraindikacija (preosjetljivost, bubrežna ili jetrena insuficijencija, bolesti povezane s povraćanjem ili disfagijom, poznata fotoosjetljivost, primjena u štenaca i mačića prije završetka stvaranja zubne cakline) koje su sve bile uključene u

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

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

³⁰ 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.

odobrene sažetke opisa svojstava. CVMP je zaključio da se popis kontraindikacija smatra prihvatljivim uz manje prilagodbe u skladu s najnovijim QRD predloškom.

SPC, dio 4.4. Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je posebno upozorenje u usklađenom sažetku opisa svojstava u pogledu preporuka o liječenju infekcije bakterijom *E. canis*, uključujući tvrdnju o potrebi liječenja teške ili kronične erlihioze tijekom razdoblja duljeg od 28 dana. Tekst je izveden iz različitih dijelova prethodno odobrenih sažetaka opisa svojstava, a CVMP ga je prihvatio s manjim izmjenama.

SPC, dio 4.5. Posebne mjere opreza prilikom primjene

Smatra se da je savjet u pogledu primjene tableta s hranom radi izbjegavanja povraćanja koji je predložio nositelj odobrenja za stavljanje u promet prihvatljiv i već postoji u sažetcima opisa svojstava u većini država članica.

Tvrdnja da primjena tetraciklina tijekom razdoblja razvoja zuba može uzrokovati promjenu boje zuba smatrala se prihvatljivom.

Upozorenja u pogledu antimikrobne rezistencije uvedena su u skladu s preporukama iz smjernica CVMP-a o sažetku opisa svojstava veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže antimikrobne tvari (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Tekst koji je predložio nositelj odobrenja za stavljanje u promet za „*Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama*” revidiran je u skladu sa smjericama CVMP-a o sigurnosti korisnika VMP-ova i s najnovijim QRD predloškom te je proširen kako bi sadržavao i informacije o riziku od unakrsne preosjetljivosti i informacije o mogućim štetnim učincima u slučaju nehotičnog gutanja.

SPC, dio 4.6. Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Uključene su relevantne nuspojave navedene u nacionalno odobrenim sažetcima opisa svojstava. Na temelju podataka o farmakovigilanciji nakon stavljanja VMP-a u promet, prihvaćena je učestalost „vrlo rijetko” za gastrointestinalne nuspojave. U nedostatku podataka iz pouzdanih kliničkih ispitivanja, CVMP je zaključio da će podatci o farmakovigilanciji vjerojatno pružiti reprezentativniju učestalost s obzirom na raširenu uporabu VMP-a nakon njegova odobrenja za stavljanje u promet.

SPC, dio 4.7. Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je da se ne preporuča primjena VMP-a Ronaxan tijekom graviditeta, u skladu s prethodno odobrenim sažetcima opisa svojstava, a CVMP je podržao taj prijedlog.

SPC, dio 4.8. Interakcije

Što se tiče interakcije s antiepileptičkim lijekovima, predloženo je da se uz barbiturate i fenitoin uključi karbamazepin. Nadalje, napominje se da u nekim državama članicama sažetci opisa svojstava sadržavaju upozorenje da doksiciklin može povećati učinak antitrombotskih lijekova jer tetraciklini smanjuju aktivnost protrombina u plazmi. Osim toga, predloženo je da se uključi općenita tvrdnja da polivalentni kationi (kao što su kalcij, magnezij, aluminij i željezo) smanjuju apsorpciju doksiciklina, kako je navedeno u sažetcima opisa svojstava u nekoliko država članica.

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

Iako za opravdanje navedenih formulacija nije dostavljena znanstvena literatura, opisane interakcije dobro su poznate u veterinarskoj praksi. Stoga je CVMP predložio da se te informacije zadrže u usklađenom sažetku opisa svojstava.

SPC, dio 4.9. Količine koje se primjenjuju i put primjene

U pogledu režima doziranja, prijedlog za sve indikacije bio je 10 mg po kg tjelesne težine na dan za pse i mačke. Predloženo trajanje liječenja bilo je sedam dana za akutne infekcije dišnog sustava, deset dana za kronične infekcije dišnog sustava, 21 dan za infekcije kože i 28 dana za erlihiozu.

U prilog predloženom doziranju nositelj odobrenja za stavljanje u promet pozvao se na farmakokinetička/farmakodinamička svojstva doksiciklina kako su navedena u prvim zahtjevima za odobrenje za stavljanje u promet, na novu farmakokinetičku/farmakodinamičku analizu te na objavljenu literaturu.

Nova farmakokinetička/farmakodinamička analiza koju je proveo nositelj odobrenja za stavljanje u promet na temelju doze od 10 mg po kg tjelesne težine na dan pokazala je da MIK od 0,125 µg/ml za pse i 0,03 µg/ml za mačke pruža vjerojatnost postizanja cilja od najmanje 90 %.

U pasa, farmakokinetička/farmakodinamička analiza donekle podupire djelotvornost doze od 10 mg po kg tjelesne težine, iako postoje indikacije da bi mogla biti poželjna veća doza jer gornja granična vrijednost od 0,125 µg/ml ne obuhvaća cijelu populaciju divljeg tipa za ciljane patogene. Međutim, uočeno je da je to slučaj i s višom dozom od 20 mg po kg tjelesne težine, koja je odobrena u dvjema državama članicama. U mačaka, farmakokinetička/farmakodinamička analiza nije poduprla dozu od 10 mg po kg tjelesne težine zbog većeg vezivanja proteina u mačaka u usporedbi sa psima. Osim toga, s višom dozom od 20 mg po kg tjelesne težine većina ciljnih patogena ima MIK-ove iznad farmakokinetičke/farmakodinamičke gornje granične vrijednosti (0,06 µg/ml za dozu od 20 mg/kg).

U okviru prvih zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet nisu bila dostupna klinička ispitivanja karakterizacije doza. Doza od 10 mg po kg tjelesne težine na dan primijenjena je u izvornim kliničkim ispitivanjima za liječenje infekcija dišnih putova i kože, no iz tih se ispitivanja nisu mogli donijeti čvrsti zaključci o djelotvornosti zbog nedostataka prilikom izvedbe ispitivanja. Međutim, određena potpora za dozu od 10 mg po kg tjelesne težine na dan mogla bi se dobiti serijom slučajeva predstavljenim kao potpora djelotvornosti protiv erlihioze pasa. Nadalje, također se napominje da se u međunarodnim smjernicama za konsenzus o liječenju dišnih infekcija preporučuje doza od 10 mg po kg tjelesne težine na dan (Lappin *et al*, 2017.)¹².

Zaključno, farmakokinetička/farmakodinamička analiza donekle je potkrijepila dozu od 10 mg po kg tjelesne težine na dan u pasa, ali ne i u mačaka. Povećanjem doze na 20 mg po kg tjelesne težine ne bi se znatno povećao udio bakterijskih izolata koji se smatraju „osjetljivima” na doksiciklin za pse i mačke te bi postojao rizik da povećana doza može dovesti do smanjene gastrointestinalne tolerancije proizvoda (Savadelis *et al*, 2018.)³⁵. Na temelju toga i činjenice da je doza od 10 mg po kg tjelesne težine na dan odobrena u većini država članica u kojima se već niz godina primjenjuje u pasa i mačaka bez razloga za zabrinutost u pogledu izvješća o nedostatku djelotvornosti, CVMP je zaključio da se može prihvatiti doza od 10 mg po kg tjelesne težine za liječenje infekcija dišnog sustava u pasa i mačaka te erlihioze u pasa.

U pogledu trajanja liječenja, nije se smatralo primjerenim proširiti indikaciju dišnog sustava kako bi se posebno navele akutne i kronične infekcije dišnog sustava te je stoga CVMP zaključio da nisu prihvaćene zasebne preporuke o doziranju za akutne i kronične infekcije. Na temelju trenutačno

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.

odobrenih trajanja liječenja, CVMP je zaključio da se kao trajanje liječenja infekcija dišnog sustava u pasa i mačaka treba navesti 5 – 10 dana. To trajanje liječenja omogućilo bi i kliničku prosudbu veterinaru, a da se pritom ne propisuje dulje trajanje liječenja koje možda nije potrebno.

Za infekcije kože, nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je trajanje liječenja od 21 dana uzimajući u obzir preporuke ISCAID-a (Hillier *et al.* 2014.)¹⁵. To je bilo novo trajanje liječenja koje nije obuhvaćeno nijednim trenutačno odobrenim sažetkom opisa svojstava i stoga se nije moglo prihvatiti u ovom postupku. Međutim, CVMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za indikaciju infekcija kože u mačaka i pasa negativan te da u informacijama o VMP-u treba izostaviti svako upućivanje na tu indikaciju.

Za liječenje infekcije bakterijom *E. canis* u pasa CVMP je zaključio da je predloženo trajanje liječenja od 28 dana, kako je prethodno odobreno u nekoliko država članica, prihvatljivo. Iako su se u dostavljenim kliničkim podacima mogli utvrditi nedostaci, CVMP je zaključio da se iz dostavljenih ispitivanja može dobiti razumna potpora za to trajanje liječenja.

SPC, dio 4.10. Predoziranje

Predloženi tekst nositelja odobrenja za stavljanje u promet za dio 4.10. sažetka opisa svojstava za tablete Ronaxan spojen je iz sažetaka opisa svojstava u svim državama članicama u kojima je Ronaxan odobren. Podatci su dobiveni iz ispitivanja sigurnosti primjene za ciljne životinje uključenih u prve zahtjeve za odobrenje za stavljanje u promet. CVMP je tekst smatrao prihvatljivim, uz manje izmjene.

SPC, dio 5.1. Farmakodinamička svojstva

Predloženi tekst za ovaj dio ažuriran je u skladu sa smjernicama CVMP-a o sažetku opisa svojstava veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže antimikrobne tvari (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Uključene su odgovarajuće informacije u vezi s molekularnom genetikom stečene rezistencije i osjetljivosti za ciljne bakterije. CVMP je zaključio da je predloženi tekst prihvatljiv uz izmjene (tj. dodavanje informacija o tome kada su prikupljeni podatci o osjetljivosti, brisanje podataka o osjetljivosti za ciljne patogene koji više nisu uključeni u indikacije, brisanje tvrdnje da nije otkrivena surezistencija i brisanje upućivanja na farmakokinetičke/farmakodinamičke granične vrijednosti jer se smatralo da je veterinarima koji propisuju VMP teško protumačiti te informacije).

SPC, dio 5.2. Farmakokinetički podatci

CVMP je zaključio da se predloženi tekst nositelja odobrenja za stavljanje u promet za ovaj dio u pogledu apsorpcije, distribucije i eliminacije smatra prihvatljivim uz izmjene.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Procjena omjera koristi i rizika provedena je u kontekstu članka 34. Direktive 2001/82/EZ kako bi se u EU-u uskladili uvjeti odobrenja za VMP Ronaxan i pridružene nazive. Postupak upućivanja dovodi do potpunog usklađivanja informacija o VMP-u. Ova ocjena usredotočena je na pitanja povezana s usklađivanjem koja mogu promijeniti omjer koristi i rizika.

Ronaxan su tablete koje sadrže 20 mg, 100 mg ili 250 mg doksiciklin hiklata kao djelatnu tvar. Doksiciklin pripada tetraciklinskoj skupini i djeluje protiv velikog broja gram-pozitivnih i gram-negativnih patogena.

Procjena koristi

Na temelju dostavljenih podataka moguće je potkrijepiti sljedeće indikacije za VMP Ronaxan:

Psi:

Za liječenje infekcija dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju, uzrokovanih bakterijama *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljivima na doksiciklin.

Za liječenje pseće erlihioze uzrokovane bakterijom *Ehrlichia canis*.

Mačke:

Za liječenje infekcija dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju, uzrokovanih bakterijama *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljivima na doksiciklin.

Kako bi potkrijepio indikaciju za liječenje infekcija dišnog sustava, nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je kombinaciju podataka o *in vitro* osjetljivosti, farmakokinetičkih podataka, pristupa farmakokinetičkom/farmakodinamičkom modeliranju, podataka o kliničkoj djelotvornosti iz prvog zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet i obrazloženja iz literature.

Indikacija za liječenje erlihioze u pasa podržana je objavljenim podacima o djelotvornosti.

Režim doziranja potkrijepljen je farmakokinetičkim/farmakodinamičkim pristupom, uključujući ažurirane podatke o osjetljivosti za ciljne bakterije i/ili obrazloženja iz literature.

Procjena rizika

Preporučeni režimi doziranja nisu povećani u odnosu na ono što je već odobreno, a indikacije nisu proširene u odnosu na one već odobrene. Stoga se u procjeni sigurnosti ciljnih životinja, rizika za okoliš i sigurnosti korisnika nisu pojavila nova pitanja.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Usklađene informacije o VMP-u Ronaxan sadržavaju informacije koje su potrebne kako bi se zajamčila njegova sigurna i učinkovita primjena u ciljnih vrsta životinja.

Usklađena upozorenja i mjere opreza predložene u informacijama o VMP-u smatraju se prikladnima kako bi se zajamčila sigurnost proizvoda za ciljne vrste životinja i korisnike.

Mjere opreza prilikom primjene na životinjama dopunjene su kako bi se uzele u obzir postojeće preporuke o mjerama opreza u pogledu rizika povezanih s antimikrobnom rezistencijom. Nadalje, informacije o rezistenciji i osjetljivosti za ciljne bakterije ažurirane su u skladu sa smjernicama CVMP-a o sažetku opisa svojstava veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže antimikrobne tvari (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Tvrdnja da primjena tetraciklina tijekom razdoblja razvoja zuba može dovesti do promjene boje zuba uvrštena je u dio 4.6. sažetka opisa svojstava, kao i kontraindikacija u dijelu 4.3. sažetka opisa svojstava da se VMP ne primjenjuje u štenaca i mačića prije završetka stvaranja zubne cakline.

Procjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Dostavljeni su podatci kojima se podupire djelotvornost VMP-a Ronaxan u liječenju infekcija dišnog sustava u pasa i mačaka te erlihioze u pasa. Stanje u pogledu rezistencije na ciljne patogene navedene za indikaciju infekcija dišnog sustava smatralo se povoljnim.

Nisu izneseni podatci koji bi mogli dovesti u pitanje činjenicu podnose li ciljne životinje VMP Ronaxan dobro te predstavlja li on rizik za korisnike i okoliš ako se upotrebljava kako je preporučeno. U informacije o VMP-u uvrštene su odgovarajuće mjere opreza.

Nakon razmatranja razloga za postupak upućivanja i podataka koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, CVMP je zaključio da omjer koristi i rizika ostaje pozitivan uz predložene izmjene informacija o VMP-u.

Razlozi za izmjenu sažetaka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u

Budući da:

- CVMP je zaključio da se postupak upućivanja odnosi na usklađivanje sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u;
- CVMP je ocijenio sažetak opisa svojstava, označavanje i uputu o VMP-u koje su predložili nositelji odobrenja za stavljanje u promet i razmotrio sve dostavljene podatke;

CVMP je preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet za VMP Ronaxan i pridružene nazive iz Priloga I., za koje su sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP-u sadržani u Prilogu III.

Prilog III

Sažetak opisa svojstva, označavanja i uputa o VMP-u

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 20 mg, tablete, za pse i mačke

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 20 mg

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Okrugle, bikonveksne, svijetlo žute do žute tablete s razdjelnim urezom.

Tablete mogu biti podijeljene u dva jednaka dijela.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Psi i mačke.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Psi

Za liječenje infekcija respiratornog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljive na doksiciklin.

Za liječenje erlihioze pasa uzrokovane *Ehrlichia canis*.

Mačke

Za liječenje infekcija respiratornog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljive na doksiciklin.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar.

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom.

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s bolestima povezanim s povraćanjem ili disfagijom (vidi također odjeljak 4.6).

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s poznatom fotosenzibilnošću (vidi također odjeljak 4.6)

VMP se ne smije primjenjivati kod štenaca prije završetka formiranja cakline zuba.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Infekcija *Ehrlichia canis*: liječenje treba započeti s pojavom kliničkih znakova. Ne postiže se uvijek potpuna eradikacija patogena, ali liječenje tijekom 28 dana općenito dovodi do povlačenja kliničkih znakova i smanjenja bakterijskog opterećenja. Produljenje trajanja liječenja, na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara, može biti potrebno, posebno kod teške ili kronične erlihioze. Sve liječene pacijente treba redovito nadzirati, čak i nakon kliničkog izlječenja.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Tablete treba davati s hranom kako bi se spriječilo povraćanje i smanjila vjerojatnost iritacije jednaka.

Proizvod treba primjenjivati s oprezom mladim životinjama, jer tetraciklini kao klasa antibiotika mogu uzrokovati trajnu promjenu boje zuba kada se daju tijekom razvoja zuba. Međutim, literatura ukazuje na to da je manja vjerojatnost da doksiciklin (u odnosu na ostale tetracikline) uzrokuje ove abnormalnosti zbog svoje smanjene sposobnosti keliranja kalcija.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi se temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, uporaba terapije veterinarsko-medicinskim proizvodima trebala bi se temeljiti na lokalnim epidemiološkim podacima u odnosu na informacije i saznanja o osjetljivosti ciljnih patogena na lokalnoj/regionalnoj razini.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda koja odstupa od uputa danih u sažetku opisa svojstava (SPC) može povećati prevalenciju bakterija otpornih na doksiciklin i može smanjiti učinkovitost liječenja drugim tetraciklinima zbog mogućnosti unakrižne rezistencije.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim antimikrobnim politikama.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Osobe s poznatom preosjetljivošću na doksiciklin ili druge tetracikline trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom i prilikom rukovanja veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od rukavica.

U slučaju iritacije kože, odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu. Slučajno gutanje, posebno kod djece, može izazvati neželjene reakcije poput povraćanja. Da bi se izbjeglo slučajno gutanje, blistere treba spremati natrag u vanjsku ambalažu i čuvati na sigurnom mjestu. U slučaju nehotičnog gutanja odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Želučano-crijevne nuspojave, uključujući povraćanje, mučninu, slinjenje, ezofagitis i proljev, zabilježene su vrlo rijetko u spontanim izvješćima. Fotosenzibilnost i fotodermatitis mogu se javiti nakon terapije tetraciklinima, nakon izlaganja intenzivnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom svjetlu. (Vidi također odjeljak 4.3).

Korištenje tetraciklina tijekom razdoblja razvoja zuba može dovesti do promjene boje zuba.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve)..

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije.

Laboratorijski pokusi na štakorima i kunićima nisu izazvali nikakav teratogeni niti embriotoksični učinak doksiciklina.

Primjenjivati samo prema procjeni koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Doksiciklin se ne smije primjenjivati s ostalim antibioticima osobito baktericidnim, kao što su β -laktamski antibiotici.. Moguća je pojava unakrižne rezistencije na tetracikline.

Istovremena primjena barbiturata, fenitoina i karbamazepina smanjuje poluvijek doksiciklina. Prilagođavanje doze može biti potrebno kod životinja koje su pod terapijom antikoagulansima, jer tetraciklini smanjuju aktivnost protrombina u plazmi. Treba izbjegavati istovremenu primjenu oralnih apsorbensa, antacida i pripravaka uključujući polivalentne katione kako se ne bi smanjila dostupnost doksiciklina.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Primjena kroz usta.

Preporučena doza je 10 mg doksiciklina/kg t.m./dan, što odgovara 1 tableti na 2 kg tjelesne mase.

Da bi se osigurala točna doza, tjelesnu težinu životinja treba odrediti što je točnije moguće kako bi se izbjeglo predoziranje ili nedovoljno doziranje. Kako bi se prilagodilo doziranje, tablete se mogu podijeliti u dva jednaka dijela. Doziranje se može podijeliti u dvije dnevne primjene. Trajanje liječenja može se prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru, nakon što veterinar procijeni odnos koristi i rizika.

Bolest	Doza	Trajanje liječenja
Infekcije respiratornog sustava	10 mg/kg na dan	5-10 dana
Erlhioza pasa	10 mg/kg na dan	28 dana

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Predoziranja do 5 puta većom dozom od preporučene može izazvati povraćanje. Predoziranje do 5 puta većom dozom kod pasa uzrokuje povišene razine ALT, GGT, ALP i ukupnog bilirubina.

4.11 Karencija(e)

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski pripravci za sustavnu primjenu, tetraciklini.

ATCvet kod: QJ01AA02

5.1 Farmakodinamička svojstva

Doksiciklin je antibiotik klase tetraciklina širokog spektra djelovanja, aktivan protiv velikog broja gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, uključujući aerobne i anaerobne vrste.

Doksiciklin inhibira sintezu bakterijskih proteina vežući se na 30-S ribosomske podjedinice. To ometa vezanje aminoacil-tRNA na kompleks mRNA i ribosoma te sprječava spajanje aminokiselina na produljenem peptidne lance; doksiciklin ima pretežno bakteriostatsko djelovanje.

Prodor doksiciklina u bakterijsku stanicu odvija se i aktivnim transportom i pasivnom difuzijom. Glavni mehanizmi stečene rezistencije na antibiotike klase tetraciklina uključuju aktivni protok i ribosomsku zaštitu. Treći mehanizam je enzimaska razgradnja. Geni koji posreduju u rezistenciji mogu se nalaziti na plazmidima ili transpozonomima, kao na primjer *tet* (M), *tet* (O) i *tet* (B) koji se mogu naći i u gram-pozitivnim i u gram-negativnim organizmima, uključujući kliničke isolate.

Unakrižna rezistencija na druge tetracikline je česta, ali ovisi o mehanizmu koji uzrokuje rezistenciju. Zbog veće liposolubilnosti i veće sposobnosti prolaska kroz stanične membrane (u usporedbi s tetraciklinom), doksiciklin zadržava određeni stupanj učinkovitosti protiv mikroorganizama sa stečenom rezistencijom na tetracikline putem efluks pumpi. Međutim, rezistencija posredovana proteinima ribosomske zaštite daje unakrižnu rezistenciju na doksiciklin.

Sljedeće vrijednosti MIK-a za ciljane bakterije prikupljene su između 2017. i 2018. kao dio kontinuiranih europskih nadzornih studija:

Bakterijski patogen	Uzorak (<i>broj testiranih kultura</i>)	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pas – dišni sustav (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Mačka – dišni sustav (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Pas – dišni sustav (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Mačka – dišni sustav (77)	0,12	0,25

Podaci o osjetljivosti na antibiotike za *Ehrlichia canis* su ograničeni.

5.2 Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon primjene kroz usta, bioraspoloživost doksiciklina u pasa je 45% i u mačaka 48%. Najviša koncentracija od 4,5 µg/mL (psi) i 3,8 µg/mL (mačke) postiže se unutar 3 sata nakon primjene na usta, potičući brzu apsorpciju doksiciklina kroz želučano-crijevni sustav.

Distribucija

Doksiciklin se opsežno raspodjeljuje po organizmu zbog svojih fizikalno-kemijskih karakteristika, budući je vrlo topljiv u masti. Volumen distribucije iznosi 1,72 l/kg kod pasa i 0,9 l/kg kod mačaka, što potvrđuje da doksiciklin difundira iz krvi u tkiva. Vezanje na bjelancevine kod pasa je zabilježeno 91,75% ± 0,63 i 91,4% u literaturi. Prema studijama vezanje bjelancevina kod mačaka iznosi 98,35% (+/-0,24). Koncentracije u tkivu, s izuzetkom kože, generalno su više nego koncentracije u plazmi, uključujući organe za izlučivanje (jetra, bubreg i crijeva) i pluća.

Eliminacija

Nakon jednokratne primjene, poluvrijeme eliminacije ($T_{1/2}$) je 7,84 sati u pasa i 5,82 sati u mačaka. Izlučivanje se odvija u nepromijenjenom aktivnom obliku (90%) putem stolice (otprilike 75%), putem mokraće (otprilike 25%) i manje od 5% putem žučnih kanala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalična
Magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

VMP treba čuvati pri temperaturi do 25 °C.
Držati blister u vanjskom kartonu.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Blisteri (kompleks polivinil klorid acetilklorida i aluminijska folija) s 10 tableta pakiraju se u kartonske kutije..

Kartonska kutija sadrži 2 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 5 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 10 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 50 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 100 blistera s 10 tableta

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP-u

A. OZNAČAVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija s 2 x 10 tableta, 5 x 10 tableta, 10 x 10 tableta, 50 x 10 tableta i 100 x 10 tableta

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 20 mg, tablete, za pse i mačke
doksiciklinhiklat

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 20 mg

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

4. VELIČINA PAKOVANJA

2 x 10 tableta
5 x 10 tableta
10 x 10 tableta
50 x 10 tableta
100 x 10 tableta

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi i mačke

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE**

Kroz usta.
Pročitati uputu o VMP-u prije primjene.

8. KARENCIJA(E)**9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), UKOLIKO JE POTREBNO****10. ROK VALJANOSTI**

EXP {mjesec/godina}

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.
Držati blister u vanjskom kartonu.

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTRIJEBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, ako je primjenjivo

Samo za primjenu na životinjama.
Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Serijski broj {broj}

OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BLISTERIMA ILI TRAKAMA

Blister s 10 tableta

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 20 mg, tablete, za pse i mačke
doksiciklinhiklat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET



3. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

4. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Serijski {broj}

5. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”

Samo za primjenu na životinjama.

B. UPUTA O VMP-u

UPUTA O VMP-u:
{Izmišljeni naziv} 20 mg, tablete, za pse i mačke

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:
Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Francuska

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 20 mg, tablete, za pse i mačke
doksiciklinhiklat

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 20 mg

Okrugle, bikonveksne, svijetlo žute do žute tablete s razdjelnim urezom.
Tablete mogu biti podijeljene u dva jednaka dijela.

4. INDIKACIJE

Psi

Za liječenje infekcija dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljive na doksiciklin.

Za liječenje erlihioze pasa (bolesti koju prenose krpelji) uzrokovane *Ehrlichia canis*.

Mačke

Za liječenje infekcija dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljive na doksiciklin.

5. KONTRAINDIKACIJE

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.
VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom.
VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s bolestima povezanim s povraćanjem ili disfagijom (poremećajem gutanja) (vidi odjeljak 6. "Nuspojave").
VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s poznatom fotoosjetljivošću (vidi odjeljak "Nuspojave")
VMP se ne smije primjenjivati kod štenaca i mačica završetka formiranja cakline zuba.

6. NUSPOJAVE

Želučano-crijevne nuspojave, uključujući povraćanje, mučninu (znakovi da je životinja možda bolesna), salivaciju (slinjenje), ezofagitis (iritacija jednjaka) i proljev zabilježeni su vrlo rijetko u spontanim izvješćima. Fotosenzibilnost i fotodermatitis (iritacija kože) mogu se javiti nakon terapije tetraciklinima, nakon izlaganja intenzivnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom svjetlu (Vidi također odjeljak "Kontraindikacije"). Korištenje tetraciklina tijekom razdoblja razvoja zuba može dovesti do promjene boje zuba.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi i mačke.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Primjena kroz usta.

Preporučena doza je 10 mg doksiciklina/kg t.m./dan, što odgovara 1 tableti na 2 kg tjelesne mase.

Doziranje se može podijeliti u dvije dnevne primjene. Trajanje liječenja može se prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru, nakon što veterinar procijeni odnos koristi i rizika.

Bolest	Doza	Trajanje liječenja
Infekcija dišnog sustava	10 mg/kg na dan	5-10 dana
Erlhioza pasa	10 mg/kg na dan	28 dana

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Da bi se osigurala točna doza, tjelesnu težinu životinja treba odrediti što je točnije moguće kako bi se izbjeglo predoziranje ili nedovoljno doziranje. Kako bi se prilagodilo doziranje, tablete se mogu podijeliti u dva jednaka dijela. Tablete treba davati s hranom kako bi se izbjeglo povraćanje.

10. KARENCIJA(E)

Nije primjenjivo.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

VMP treba čuvati pri temperaturi do 25 °C.

Držati blister u vanjskom kartonu .

VMP se ne smije koristiti poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi. Istek roka se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Za veterinara

Infekcija *Ehrlichia canis*: liječenje treba započeti s pojavom kliničkih znakova. Ne postiže se uvijek potpuna eradikacija patogena, ali liječenje tijekom 28 dana općenito dovodi do povlačenja kliničkih znakova i smanjenja bakterijskog opterećenja. Dulje trajanje liječenja, na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara, može biti potrebno, posebno kod teške ili kronične erlihioze u subkliničkoj i blage ili teške kronične erlihioze. Sve liječene životinje treba redovito nadzirati, čak i nakon kliničkog izlječenja.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Tablete treba davati s hranom kako bi se izbjeglo povraćanje i smanjila vjerojatnost iritacije jednjaka. Proizvod treba primjenjivati s oprezom mladim životinjama, jer tetraciklini kao klasa mogu uzrokovati trajnu promjenu boje zuba kada se daju tijekom razvoja zuba. Međutim, literatura ukazuje da je manja vjerojatnost da doksiciklin od ostalih tetraciklina uzrokuje ove abnormalnosti zbog svoje smanjene sposobnosti keliranja kalcija.

Za veterinara

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi se temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljanih patogena. Ako to nije moguće, terapija bi se trebala temeljiti na lokalnim epidemiološkim podacima u odnosu na informacije i saznanja o osjetljivosti ciljnih patogena na lokalnoj/regionalnoj razini.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda koji odstupa od uputa danih u uputi o VMP može povećati prevalenciju bakterija otpornih na doksiciklin i može smanjiti učinkovitost liječenja drugim tetraciklinima zbog mogućnosti unakrižne rezistencije.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim antimikrobnim politikama.

Posebne mjere opreza koje treba poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Osobe s poznatom preosjetljivošću na doksiciklin ili druge tetracikline trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom i prilikom rukovanja veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od rukavica. U slučaju iritacije kože odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu.

Slučajno gutanje, posebno kod djece, može izazvati neželjene reakcije poput povraćanja. Da bi se izbjeglo slučajno gutanje, blistere treba spremati natrag u vanjsko pakiranje i čuvati na sigurnom mjestu. U slučaju nehotičnog gutanja odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu.

Graviditet i laktacija

Laboratorijske studije na štakorima i kunićima nisu dale nikakve dokaze o teratogenim ili embriotoksičnim učincima (malformacije ili deformacije embrija) doksiciklina. Međutim, budući da nema podataka o ciljnim vrstama, ne preporučuje se uporaba tijekom gravidnosti. Koristite samo prema procjeni koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija Doksiciklin se ne smije koristiti istovremeno s drugim antibioticima, posebno baktericidnim, kao što su β -laktamski antibiotici (na primjer penicilin, ampicilin). Može se javiti unakrižna rezistencija na tetracikline.

Poluvrijeme doksiciklina smanjuje se istodobnom primjenom barbiturata (neke vrste sedativa ili sredstava za smirenje), fenitoina i karbamazepina (dvije vrste antiepileptika). Prilagođavanje doze može biti potrebno kod životinja koji se liječe antikoagulantima (razrjeđivači krvi), jer tetraciklini smanjuju aktivnost protrombina u plazmi.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu oralnih adsorbenata, antacida (zaštitnih sredstava za želudac) i pripravaka koji uključuju multivalentne katione jer smanjuju dostupnost doksiciklina.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti)

Predoziranja do 5 puta većom dozom od preporučene može izazvati povraćanje.. Povećane razine ALT, GGT, ALP i ukupnog bilirubina zabilježene su u pasa pri peterostrukom predoziranju.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTRIJEBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Proizvod se ne smije odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Treba pitati veterinara kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP-u ZADNJI PUTA ODOBRENA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

15. OSTALE INFORMACIJE

Veličine pakiranja:

2 x 10 tableta, 5 x 10 tableta, 10 x 10 tableta, 50 x 10 tableta ili 100 x 10 tableta.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Za bilo koju informaciju o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu molimo kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet:

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 100 mg, tablete, za pse i mačke

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 100 mg

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Okrugle, bikonveksne, svijetlo žute do žute tablete s razdjelnim urezom.

Tablete mogu biti podijeljene u dva jednaka dijela.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Psi i mačke.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Psi

Za liječenje infekcija respiratornog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljive na doksiciklin.

Za liječenje erlihioze pasa uzrokovane *Ehrlichia canis*.

Mačke

Za liječenje infekcija respiratornog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljive na doksiciklin.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar.

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom.

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s bolestima povezanim s povraćanjem ili disfagijom (vidi također odjeljak 4.6).

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s poznatom fotosenzibilnošću (vidi također odjeljak 4.6)

VMP se ne smije primjenjivati kod štenaca prije završetka formiranja cakline zuba.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Infekcija *Ehrlichia canis*: liječenje treba započeti s pojavom kliničkih znakova. Ne postiže se uvijek potpuna eradikacija patogena, ali liječenje tijekom 28 dana općenito dovodi do povlačenja kliničkih znakova i smanjenja bakterijskog opterećenja. Produljenje trajanja liječenja, na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara, može biti potrebno, posebno kod teške ili kronične erlihioze. Sve liječene pacijente treba redovito nadzirati, čak i nakon kliničkog izlječenja

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Tablete treba davati s hranom kako bi se spriječilo povraćanje i smanjila vjerojatnost iritacije jednaka.

Proizvod treba primjenjivati s oprezom mladim životinjama, jer tetraciklini kao klasa antibiotika mogu uzrokovati trajnu promjenu boje zuba kada se daju tijekom razvoja zuba. Međutim, literatura ukazuje na to da je manja vjerojatnost da doksiciklin (u odnosu na ostale tetracikline) uzrokuje ove abnormalnosti zbog svoje smanjene sposobnosti keliranja kalcija.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi se temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, uporaba terapije veterinarsko-medicinskim proizvodima trebala bi se temeljiti na lokalnim epidemiološkim podacima u odnosu na informacije i saznanja o osjetljivosti ciljnih patogena na lokalnoj/regionalnoj razini.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda koja odstupa od uputa danih u sažetku opisa svojstava (SPC) može povećati prevalenciju bakterija otpornih na doksiciklin i može smanjiti učinkovitost liječenja drugim tetraciklinima zbog mogućnosti unakrižne rezistencije.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim antimikrobnim politikama.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Osobe s poznatom preosjetljivošću na doksiciklin ili druge tetracikline trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom i prilikom rukovanja veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od rukavica.

U slučaju iritacije kože, odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu. Slučajno gutanje, posebno kod djece, može izazvati neželjene reakcije poput povraćanja. Da bi se izbjeglo slučajno gutanje, blistere treba spremati natrag u vanjsku ambalažu i čuvati na sigurnom mjestu. U slučaju nehotičnog gutanja odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Želučano-crijevne nuspojave, uključujući povraćanje, mučninu, slinjenje, ezofagitis i proljev, zabilježene su vrlo rijetko u spontanizacijama. Fotosenzibilnost i fotodermatitis mogu se javiti nakon terapije tetraciklinima, nakon izlaganja intenzivnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom svjetlu. (Vidi također odjeljak 4.3). Korištenje tetraciklina tijekom razdoblja razvoja zuba može dovesti do promjene boje zuba.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije.

Laboratorijski pokusi na štakorima i kunićima nisu izazvali nikakav teratogeni niti embriotoksični učinak doksiciklina.

Primjenjivati samo prema procjeni koristi i rizika od strane odgovornog veterinarara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Doksiciklin se ne smije primjenjivati s ostalim antibioticima osobito baktericidnim, kao što su β -laktamski antibiotici. Moguća je pojava unakrižne rezistencije na tetracikline.

Istovremena primjena barbiturata, fenitoina i karbamazepina smanjuje poluvijek doksiciklina.

Prilagođavanje doze može biti potrebno kod životinja koje su pod terapijom antikoagulansima, jer tetraciklini smanjuju aktivnost protrombina u plazmi.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu oralnih apsorbensa, antacida i pripravaka uključujući polivalentne katione kako se ne bi smanjila dostupnost doksiciklina.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Primjena kroz usta.

Preporučena doza je 10 mg doksiciklina/kg t.m./dan, što odgovara 1 tableti na 10 kg tjelesne mase.

Da bi se osigurala točna doza, tjelesnu težinu životinja treba odrediti što je točnije moguće kako bi se izbjeglo predoziranje ili nedovoljno doziranje. Kako bi se prilagodilo doziranje, tablete se mogu podijeliti u dva jednaka dijela. Doziranje se može podijeliti u dvije dnevne primjene. Trajanje liječenja može se prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru, nakon što veterinar procijeni odnos koristi i rizika.

Bolest	Doza	Trajanje liječenja
Infekcije respiratornog sustava	10 mg/kg na dan	5-10 dana
Erlhioza pasa	10 mg/kg na dan	28 dana

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Predoziranja do 5 puta većom dozom od preporučene može izazvati povraćanje. Predoziranje do 5 puta većom dozom kod pasa uzrokuje povišene razine ALT, GGT, ALP i ukupnog bilirubina.

4.11 Karencija(e)

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski pripravci za sustavnu primjenu, tetraciklini.

ATCvet kod: QJ01AA02

5.1 Farmakodinamička svojstva

Doksiciklin je antibiotik klase tetraciklina širokog spektra djelovanja, aktivan protiv velikog broja gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, uključujući aerobne i anaerobne vrste.

Doksiciklin inhibira sintezu bakterijskih proteina vežući se na 30-S ribosomske podjedinice. To ometa vezanje aminoacil-tRNA na kompleks mRNA i ribosoma te sprječava spajanje aminokiselina na produljene peptidne lance; doksiciklin ima pretežno bakteriostatsko djelovanje.

Prodor doksiciklina u bakterijsku stanicu odvija se i aktivnim transportom i pasivnom difuzijom. Glavni mehanizmi stečene rezistencije na antibiotike klase tetraciklina uključuju aktivni protok i ribosomsku zaštitu. Treći mehanizam je enzimaska razgradnja. Geni koji posreduju u rezistenciji mogu se nalaziti na plazmidima ili transpozonomima, kao na primjer *tet* (M), *tet* (O) i *tet* (B) koji se mogu naći i u gram-pozitivnim i u gram-negativnim organizmima, uključujući kliničke isolate.

Unakrsna rezistencija na druge tetracikline je česta, ali ovisi o mehanizmu koji uzrokuje rezistenciju. Zbog veće liposolubilnosti i veće sposobnosti prolaska kroz stanične membrane (u usporedbi s tetraciklinom), doksiciklin zadržava određeni stupanj učinkovitosti protiv mikroorganizama sa stečenom rezistencijom na

tetracikline putem efluks pumpi. Međutim, rezistencija posredovana proteinima ribosomske zaštite daje unakrižnu rezistenciju na doksiciklin.

Sljedeće vrijednosti MIK-a za ciljane bakterije prikupljene su između 2017. i 2018. kao dio kontinuiranih europskih nadzornih studija:

Bakterijski patogen	Uzorak (<i>broj testiranih kultura</i>)	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pas – dišni sustav (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Mačka – dišni sustav (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Pas – dišni sustav (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Mačka – dišni sustav (77)	0,12	0,25

Podaci o osjetljivosti na antibiotike za *Ehrlichia canis* su ograničeni.

5.2 Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon primjene kroz usta, bioraspoloživost doksiciklina u pasa je 45% i u mačaka 48%. Najviša koncentracija od 4,5 µg/ml (psi) i 3,8 µg/ml (mačke) postiže se unutar 3 sata nakon primjene na usta, potičući brzu apsorpciju doksiciklina kroz želučano-crijevni sustav.

Distribucija

Doksiciklin se opsežno raspodjeljuje po organizmu zbog svojih fizikalno-kemijskih karakteristika, budući je vrlo topljiv u masti. Volumen distribucije iznosi 1,72 l/kg kod pasa i 0,9 l/kg kod mačaka, što potvrđuje da doksiciklin difundira iz krvi u tkiva. Vezanje na bjelančevine kod pasa je zabilježeno 91,75 % ± 0,63 i 91,4% u literaturi. Prema studijama vezanje bjelančevina kod mačaka iznosi 98,35% (+/-0,24). Koncentracije u tkivu, s izuzetkom kože, generalno su više nego koncentracije u plazmi, uključujući organe za izlučivanje (jetra, bubreg i crijeva) i pluća.

Eliminacija

Nakon jednokratne primjene, poluvrijeme eliminacije ($T_{1/2}$) je 7,84 sati u pasa i 5,82 sati u mačaka. Izlučivanje se odvija u nepromijenjenom aktivnom obliku (90%) putem stolice (otprilike 75%), putem mokraće (otprilike 25%) i manje od 5% putem žučnih kanala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalična
Magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

VMP treba čuvati pri temperaturi do 25 °C.

Držati blister u vanjskom kartonu.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Blisteri (kompleks polivinil klorid acetilklorida i aluminijska folija) s 10 tableta pakiraju se u kartonske kutije.

Kartonska kutija sadrži 1 blister s 50 tableta
Kartonska kutija sadrži 2 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 5 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 10 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 50 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 100 blistera s 10 tableta

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP-u

A. OZNAČAVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

{Kartonska kutija s 1 x 50 tableta, 2 x 10 tableta, 5 x 10 tableta, 10 x 10 tableta, 50 x 10 tableta i 100 x 10 tableta }

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 100 mg, tablete, za pse i mačke
doksiciklinhiklat

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 100 mg

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

4. VELIČINA PAKOVANJA

1 x 50 tableta
2 x 10 tableta
5 x 10 tableta
10 x 10 tableta
50 x 10 tableta
100 x 10 tableta

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi i mačke

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE

Kroz usta.
Pročitati uputu o VMP-u prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), UKOLIKO JE POTREBNO

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.
Držati blister u vanjskom kartonu

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTRIJEBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, ako je primjenjivo

Samo za primjenu na životinjama.
Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Serijski broj {broj}

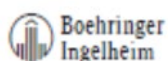
OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BLISTERIMA ILI TRAKAMA

{Blister s 10 tableta i 50 tableta}

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 100 mg, tablete, za pse i mačke
doksiciklinhiklat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET



3. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

4. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Seriya {broj}

5. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”

Samo za primjenu na životinjama.

B. UPUTA O VMP-u

UPUTA O VMP-u:
{Izmišljeni naziv} 100 mg, tablete, za pse i mačke

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:
Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Francuska

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 100 mg, tablete, za pse i mačke
doksiciklinhiklat

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 100 mg

Okrugle, bikonveksne, svijetlo žute do žute tablete s razdjelnim urezom.
Tablete mogu biti podijeljene u dva jednaka dijela.

4. INDIKACIJE

Psi

Za liječenje infekcija dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella spp* osjetljive na doksiciklin.

Za liječenje erlihioze pasa (bolesti koju prenose krpelji) uzrokovane *Ehrlichia canis*.

Mačke

Za liječenje infekcija dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella spp* osjetljive na doksiciklin.

5. KONTRAINDIKACIJE

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.
VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom.
VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s bolestima povezanim s povraćanjem ili disfagijom (poremećajem gutanja) (vidi odjeljak 6. "Nuspojave").
VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s poznatom fotoosjetljivošću (vidi odjeljak "Nuspojave")
VMP se ne smije primjenjivati kod štenaca i mačica završetka formiranja cakline zuba.

6. NUSPOJAVE

Želučano-crijevne nuspojave, uključujući povraćanje, mučninu (znakovi da je životinja možda bolesna), salivaciju (slinjenje), ezofagitis (iritacija jednjaka) i proljev zabilježeni su vrlo rijetko u spontanizvješćima. Fotosenzibilnost i fotodermatitis (iritacija kože) mogu se javiti nakon terapije tetraciklinima, nakon izlaganja intenzivnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom svjetlu (Vidi također odjeljak “Kontraindikacije”). Korištenje tetraciklina tijekom razdoblja razvoja zuba može dovesti do promjene boje zuba.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi i mačke.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Primjena kroz usta.

Preporučena doza je 10 mg doksiciklina/kg t.m./dan, što odgovara 1 tableti na 10 kg tjelesne mase

Doziranje se može podijeliti u dvije dnevne primjene. Trajanje liječenja može se prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru, nakon što veterinar procijeni odnos koristi i rizika.

Bolest	Doza	Trajanje liječenja
Infekcija dišnog sustava	10 mg/kg na dan	5-10 dana
Erlhioza pasa	10 mg/kg na dan	28 dana

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Da bi se osigurala točna doza, tjelesnu težinu životinja treba odrediti što je točnije moguće kako bi se izbjeglo predoziranje ili nedovoljno doziranje. Kako bi se prilagodilo doziranje, tablete se mogu podijeliti u dva jednaka dijela. Tablete treba davati s hranom kako bi se izbjeglo povraćanje.

10. KARENCIJA(E)

Nije primjenjivo.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

VMP treba čuvati pri temperaturi do 25 °C.

Držati blister u vanjskom kartonu .

VMP se ne smije koristiti poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi. Istek roka se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Za veterinara

Infekcija *Ehrlichia canis*: liječenje treba započeti s pojavom kliničkih znakova. Ne postiže se uvijek potpuna eradikacija patogena, ali liječenje tijekom 28 dana općenito dovodi do povlačenja kliničkih znakova i smanjenja bakterijskog opterećenja. Dulje trajanje liječenja, na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara, može biti potrebno, posebno kod teške ili kronične erlihioze u subkliničkoj i blage ili teške kronične erlihioze. Sve liječene životinje treba redovito nadzirati, čak i nakon kliničkog izlječenja.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Tablete treba davati s hranom kako bi se izbjeglo povraćanje i smanjila vjerojatnost iritacije jednjaka. Proizvod treba primjenjivati s oprezom mladim životinjama, jer tetraciklini kao klasa mogu uzrokovati trajnu promjenu boje zuba kada se daju tijekom razvoja zuba. Međutim, literatura ukazuje da je manja vjerojatnost da doksiciklin od ostalih tetraciklina uzrokuje ove abnormalnosti zbog svoje smanjene sposobnosti keliranja kalcija.

Za veterinara

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi se temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljanih patogena. Ako to nije moguće, terapija bi se trebala temeljiti na lokalnim epidemiološkim podacima u odnosu na informacije i saznanja o osjetljivosti ciljnih patogena na lokalnoj/regionalnoj razini.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda koji odstupa od uputa danih u Uputi o VMP može povećati prevalenciju bakterija otpornih na doksiciklin i može smanjiti učinkovitost liječenja drugim tetraciklinima zbog mogućnosti unakrižne rezistencije.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim antimikrobnim politikama.

Posebne mjere opreza koje treba poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Osobe s poznatom preosjetljivošću na doksiciklin ili druge tetracikline trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom i prilikom rukovanja veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od rukavica.

U slučaju iritacije kože odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu. Slučajno gutanje, posebno kod djece, može izazvati neželjene reakcije poput povraćanja. Da bi se izbjeglo slučajno gutanje, blistere treba spremati natrag u vanjsko pakiranje i čuvati na sigurnom mjestu. U slučaju nehotičnog gutanja odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu.

Graviditet i laktacija

Laboratorijske studije na štakorima i kunićima nisu dale nikakve dokaze o teratogenim ili embriotoksičnim učincima (malformacije ili deformacije embrija) doksiciklina. Međutim, budući da nema podataka o ciljnim vrstama, ne preporučuje se uporaba tijekom gravidnosti. Koristite samo prema procjeni koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Doksiciklin se ne smije koristiti istovremeno s drugim antibioticima, posebno baktericidnim, kao što su β -laktamski antibiotici (na primjer penicilin, ampicilin). Može se javiti unakrižna rezistencija na tetracikline. Poluvrijeme doksiciklina smanjuje se istodobnom primjenom barbiturata (neke vrste sedativa ili sredstava za smirenje), fenitoina i karbamazepina (dvije vrste antiepileptika). Prilagođavanje doze može biti potrebno kod životinja koji se liječe antikoagulantima (razrjeđivači krvi), jer tetraciklini smanjuju aktivnost protrombina u plazmi.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu oralnih adsorbenata, antacida (zaštitnih sredstava za želudac) i pripravaka koji uključuju multivalentne katione jer smanjuju dostupnost doksiciklina.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti)

Predoziranja do 5 puta većom dozom od preporučene može izazvati povraćanje. Povećane razine ALT, GGT, ALP i ukupnog bilirubina zabilježene su u pasa pri peterostrukom predoziranju.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTRIJEBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Proizvod se ne smije odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Treba pitati veterinara kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP-u ZADNJI PUTA ODOBRENA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

15. OSTALE INFORMACIJE

Veličine pakiranja:

1 x 50 tableta, 2 x 10 tableta, 5 x 10 tableta, 10 x 10 tableta, 50 x 10 tableta ili 100 x 10 tableta.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Za bilo koju informaciju o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu molimo kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet:

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 250 mg, tablete, za pse

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 250 mg

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Okrugle, bikonveksne, svijetlo žute do žute tablete s razdjelnim urezom.

Tablete mogu biti podijeljene u dva jednaka dijela.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Psi.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Za liječenje infekcija respiratornog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. osjetljive na doksiciklin

Za liječenje erlihioze pasa uzrokovane *Ehrlichia canis*.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom.

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s bolestima povezanim s povraćanjem ili disfagijom (vidjeti također odjeljak 4.6).

VMP se ne smije primjenjivati na životinjama s poznatom fotosenzibilnošću (vidjeti također odjeljak 4.6)

VMP se ne smije primjenjivati kod štenaca prije završetka formiranja cakline zuba.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Infekcija *Ehrlichia canis*: liječenje treba započeti s pojavom kliničkih znakova. Ne postiže se uvijek potpuna eradikacija patogena, ali liječenje tijekom 28 dana općenito dovodi do povlačenja kliničkih znakova i smanjenja bakterijskog opterećenja. Produljenje trajanja liječenja, na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara, može biti potrebno, posebno kod teške ili kronične erlihioze. Sve liječene pacijente treba redovito nadzirati, čak i nakon kliničkog izlječenja.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Tablete treba davati s hranom kako bi se spriječilo povraćanje i smanjila vjerojatnost iritacije jednjaka.

Proizvod treba primjenjivati s oprezom mladim životinjama, jer tetraciklini kao klasa antibiotika mogu uzrokovati trajnu promjenu boje zuba kada se daju tijekom razvoja zuba. Međutim, literatura ukazuje na to da je manja vjerojatnost da doksiciklin (u odnosu na ostale tetracikline) uzrokuje ove abnormalnosti zbog svoje smanjene sposobnosti keliranja kalcija.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi se temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, uporaba terapije veterinarsko-medicinskim proizvodima trebala bi se temeljiti na lokalnim epidemiološkim podacima u odnosu na informacije i saznanja o osjetljivosti ciljnih patogena na lokalnoj/regionalnoj razini.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda koja odstupa od uputa danih u sažetku opisa svojstava (SPC) može povećati prevalenciju bakterija otpornih na doksiciklin i može smanjiti učinkovitost liječenja drugim tetraciklinima zbog mogućnosti unakrižne rezistencije.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim antimikrobnim politikama.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Osobe s poznatom preosjetljivošću na doksiciklin ili druge tetracikline trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom i prilikom rukovanja veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od rukavica.

U slučaju iritacije kože, odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu. Slučajno gutanje, posebno kod djece, može izazvati neželjene reakcije poput povraćanja. Da bi se izbjeglo slučajno gutanje, blistere treba spremati natrag u vanjsku ambalažu i čuvati na sigurnom mjestu. U slučaju nehotičnog gutanja odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Želučano-crijeвне nuspojave, uključujući povraćanje, mučninu, slinjenje, ezofagitis i proljev, zabilježene su vrlo rijetko u spontaniz izvješćima.

Fotosenzibilnost i fotodermatitis mogu se javiti nakon terapije tetraciklinima, nakon izlaganja intenzivnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom svjetlu. (vidi također odjeljak 4.3).

Korištenje tetraciklina tijekom razdoblja razvoja zuba može dovesti do promjene boje zuba.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve)

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije.

Laboratorijski pokusi na štakorima i kunićima nisu izazvali nikakav teratogeni niti embriotoksični učinak doksiciklina.

Koristiti samo prema procjeni koristi i rizika od strane odgovornog veterinaru.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Doksiciklin se ne smije primjenjivati s ostalim antibioticima osobito baktericidnim, kao što su β -laktamski antibiotici. Moguća je pojava unakrižne rezistencije na tetracikline.

Istovremena primjena barbiturata, fenitoina i karbamazepina smanjuje poluvijek doksiciklina. Prilagođavanje doze može biti potrebno kod životinja koje su pod terapijom antikoagulansima, jer tetraciklini smanjuju aktivnost protrombina u plazmi. Treba izbjegavati istovremenu primjenu oralnih apsorbensa, antacida i pripravaka uključujući polivalentne katione kako se ne bi smanjila dostupnost doksiciklina.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Primjena kroz usta.

Preporučena doza je 10 mg doksiciklina/kg t.m./dan, što odgovara 1 tableti na 25 kg tjelesne mase.

Da bi se osigurala točna doza, tjelesnu težinu životinja treba odrediti što je točnije moguće kako bi se izbjeglo predoziranje ili nedovoljno doziranje. Kako bi se prilagodilo doziranje, tablete se mogu podijeliti u dva jednaka dijela. Doziranje se može podijeliti u dvije dnevne primjene. Trajanje liječenja može se prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru, nakon što veterinar procijeni odnos koristi i rizika.

Bolest	Doza	Trajanje liječenja
Infekcije respiratornog sustava	10 mg/kg na dan	5-10 dana
Erlhioza pasa	10 mg/kg na dan	28 dana

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Predoziranja do 5 puta većom dozom od one preporučene može izazvati povraćanje. Predoziranje do 5 puta većom dozom kod pasa uzrokuje povišene razine ALT, GGT, ALP i ukupnog bilirubina.

4.11 Karencija(e)

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski pripravci za sustavnu primjenu, tetraciklini.
ATCvet kod: QJ01AA02

5.1 Farmakodinamička svojstva

Doksiciklin je antibiotik klase tetraciklina širokog spektra djelovanja, aktivan protiv velikog broja gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, uključujući aerobne i anaerobne vrste.

Doksiciklin inhibira sintezu bakterijskih proteina vežući se na 30-S ribosomske podjedinice. To ometa vezanje aminoacil-tRNA na kompleks mRNA i ribosoma te sprječava spajanje aminokiselina na produljene peptidne lance; doksiciklin ima pretežno bakteriostatsko djelovanje.

Prodor doksiciklina u bakterijsku stanicu odvija se i aktivnim transportom i pasivnom difuzijom. Glavni mehanizmi stečene rezistencije na antibiotike klase tetraciklina uključuju aktivni protok i ribosomsku zaštitu. Treći mehanizam je enzimaska razgradnja. Geni koji posreduju u rezistenciji mogu se nalaziti na plazmidima ili transpozonomima, kao na primjer *tet* (M), *tet* (O) i *tet* (B) koji se mogu naći i u gram-pozitivnim i u gram-negativnim organizmima, uključujući kliničke izolate.

Unakrižna rezistencija na druge tetracikline je česta, ali ovisi o mehanizmu koji uzrokuje rezistenciju. Zbog veće liposolubilnosti i veće sposobnosti prolaska kroz stanične membrane (u usporedbi s tetraciklinom), doksiciklin zadržava određeni stupanj učinkovitosti protiv mikroorganizama s stečenom rezistencijom na tetracikline putem efluks pumpi. Međutim, rezistencija posredovana proteinima ribosomske zaštite daje unakrižnu rezistenciju na doksiciklin.

Sljedeće vrijednosti MIK-a za ciljane bakterije prikupljene su između 2017. i 2018. kao dio kontinuiranih europskih nadzornih studija:

Bakterijski patogen	Uzorak (<i>broj testiranih kultura</i>)	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pas – dišni sustav (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Pas – dišni sustav (27)	0,12	0,25

Podaci o osjetljivosti na antibiotike za *Ehrlichia canis* su ograničeni.

5.2 Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon primjene kroz usta, bioraspoloživost doksiciklina u pasa je 45%. Najviša koncentracija od 4,5 µg/ml (psi) postiže se unutar 3 sata nakon primjene na usta, potičući brzu apsorpciju doksiciklina kroz želučano-crijevni sustav.

Distribucija

Doksiciklin se opsežno raspodjeljuje po organizmu zbog svojih fizikalno-kemijskih karakteristika, budući je vrlo topljiv u masti. Volumen distribucije iznosi 1,72 l/kg u pasa, što potvrđuje da doksiciklin difundira iz krvi u tkiva. Vezanje na bjelančevine kod pasa je zabilježeno 91,75% ± 0.63 i 91,4% u literaturi. Prema studijama vezanje bjelančevina kod mačaka iznosi 98,35% (+/-0,24). Koncentracije u tkivu, s izuzetkom kože, generalno su više nego koncentracije u plazmi, uključujući organe za izlučivanje (jetra, bubrež i crijeva) i pluća.

Eliminacija

Nakon jednokratne primjene, poluvrijeme eliminacije ($T_{1/2}$) je 7,84 sati. Izlučivanje se odvija u nepromijenjenom aktivnom obliku (90%) putem stolice (otprilike 75%), putem mokraće (otprilike 25%) i manje od 5% putem žučnih kanala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalična
Magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

VMP treba čuvati pri temperaturi do 25 °C.
Držati blister u vanjskom kartonu.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Blisteri (kompleks polivinil klorid acetilklorida i aluminijska folija) s 10 tableta pakiraju se u kartonske kutije.

Kartonska kutija sadrži 1 blister s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 2 blistera s 10 tableta
Kartonska kutija sadrži 10 blistera s 10 tableta

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP-u

A. OZNAČAVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

{Kartonska kutija s 1 x 10 tableta, 2 x 10 tableta i 10 x 10 tableta }

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 250 mg, tablete, za pse
doksiciklinhiklat

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 250 mg

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

4. VELIČINA PAKOVANJA

1 x 10 tableta
2 x 10 tableta
10 x 10 tableta

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE**

Kroz usta.
Pročitati uputu o VMP-u prije primjene.

8. KARENCIJA(E)**9. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), UKOLIKO JE POTREBNO****10. ROK VALJANOSTI**

EXP {mjesec/godina}

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.
Držati blister u vanjskom kartonu.

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTRIJEBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, ako je primjenjivo

Samo za primjenu na životinjama.
Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Serijski broj {broj}

OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BLISTERIMA ILI TRAKAMA

{Blister s 10 tableta}

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 250 mg, tablete, za pse
doksiciklinhiklat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET



3. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

4. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Serija {broj}

5. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”

Samo za primjenu na životinjama.

B. UPUTA O VMP-u

UPUTA O VMP-u:
{Izmišljeni naziv} 250 mg, tablete, za pse

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:
Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Francuska

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

{Izmišljeni naziv} 250 mg, tablete, za pse
doksiciklinhiklat

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Svaka tableta sadržava:

Djelatna tvar:

Doksiciklin (u obliku doksiciklinhiklata) 250 mg

Okrugle, bikonveksne, svijetlo žute do žute tablete s razdjelnim urezom.
Tablete mogu biti podijeljene u dva jednaka dijela.

4. INDIKACIJE

Psi

Za liječenje infekcija dišnog sustava, uključujući rinitis, tonzilitis i bronhopneumoniju uzrokovane *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella spp* osjetljive na doksiciklin.

Za liječenje erlihioze pasa(bolesti koju prenose krpelji) uzrokovane *Ehrlichia canis*.

5. KONTRAINDIKACIJE

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom.

VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s bolestima povezanim s povraćanjem ili disfagijom (poremećajem gutanja) (vidi odjeljak "Nuspojave").

VMP se ne smije primjenjivati kod životinja s poznatom fotosjetljivošću (vidi odjeljak "Nuspojave")

VMP se ne smije primjenjivati kod štenaca završetka formiranja cakline zuba.

6. NUSPOJAVE

Želučano-crijeвне nuspojave, uključujući povraćanje, mučninu (znakovi da je životinja možda bolesna), salivaciju (slinjenje), ezofagitis (iritacija jednjaka) i proljev zabilježeni su vrlo rijetko u spontaniz izveščima. Fotosenzibilnost i fotodermatitis (iritacija kože) mogu se javiti nakon terapije tetraciklinima, nakon izlaganja intenzivnoj sunčevoj svjetlosti ili ultraljubičastom svjetlu (Vidi također odjeljak

”Kontraindikacije”). Korištenje tetraciklina tijekom razdoblja razvoja zuba može dovesti do promjene boje zuba.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Primjena kroz usta.

Preporučena doza je 10 mg doksiciklina/kg t.m./dan, što odgovara 1 tableti na 25 kg tjelesne mase.

Doziranje se može podijeliti u dvije dnevne primjene. Trajanje liječenja može se prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru, nakon što veterinar procijeni odnos koristi i rizika.

Bolest	Doza	Trajanje liječenja
Infekcija dišnog sustava	10 mg/kg na dan	5-10 dana
Erlhioza pasa	10 mg/kg na dan	28 dana

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Da bi se osigurala točna doza, tjelesnu težinu životinja treba odrediti što je točnije moguće kako bi se izbjeglo predoziranje ili nedovoljno doziranje. Kako bi se prilagodilo doziranje, tablete se mogu podijeliti u dva jednaka dijela. Tablete treba davati s hranom kako bi se izbjeglo povraćanje.

10. KARENCIJA(E)

Nije primjenjivo.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

VMP treba čuvati pri temperaturi do 25 °C.

Držati blister u vanjskom kartonu.

VMP se ne smije koristiti poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi. Istek roka se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Za veterinara

Infekcija *Ehrlichia canis*: liječenje treba započeti s pojavom kliničkih znakova. Ne postiže se uvijek potpuna eradikacija patogena, ali liječenje tijekom 28 dana općenito dovodi do povlačenja kliničkih znakova i smanjenja bakterijskog opterećenja. Dulje trajanje liječenja, na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara, može biti potrebno, posebno kod teške ili kronične erlihioze. Sve liječene životinje treba redovito nadzirati, čak i nakon kliničkog izlječenja.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Tablete treba davati s hranom kako bi se izbjeglo povraćanje i smanjila vjerojatnost iritacije jednjaka. Proizvod treba primjenjivati s oprezom mladim životinjama, jer tetraciklini kao klasa mogu uzrokovati trajnu promjenu boje zuba kada se daju tijekom razvoja zuba. Međutim, literatura ukazuje da je manja vjerojatnost da doksiciklin od ostalih tetraciklina uzrokuje ove abnormalnosti zbog svoje smanjene sposobnosti keliranja kalcija.

Za veterinara

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi se temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljanih patogena. Ako to nije moguće, terapija trebala bi se temeljiti na lokalnim epidemiološkim podacima u odnosu na informacije i saznanja o osjetljivosti ciljnih patogena na lokalnoj regionalnoj razini.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda koji odstupa od uputa danih u Uputi o VMP može povećati prevalenciju bakterija otpornih na doksiciklin i može smanjiti učinkovitost liječenja drugim tetraciklinima zbog mogućnosti unakrižne rezistencije.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda trebala bi biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim antimikrobnim politikama.

Posebne mjere opreza koje treba poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Osobe s poznatom preosjetljivošću na doksiciklin ili druge tetracikline trebaju izbjegavati kontakt s veterinarsko-medicinskim proizvodom i prilikom rukovanja veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od rukavica.

U slučaju iritacije kože odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu. Slučajno gutanje, posebno kod djece, može izazvati neželjene reakcije poput povraćanja. Da bi se izbjeglo slučajno gutanje, blistere treba umetnuti natrag u vanjsko pakiranje i čuvati na sigurnom mjestu. U slučaju nehotičnog gutanja odmah potražite liječničku pomoć i pokažite liječniku uputu o VMP ili etiketu.

Graviditet i laktacija

Laboratorijske studije na štakorima i kunićima nisu dale nikakve dokaze o teratogenim ili embriotoksičnim učincima (malformacije ili deformacije embrija) doksiciklina. Međutim, budući da nema podataka o ciljnim vrstama, ne preporučuje se uporaba tijekom gravidnosti. Koristite samo prema procjeni koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija Doksiciklin se ne smije koristiti istovremeno s drugim antibioticima, posebno baktericidnim, kao što su β -laktamski antibiotici (na primjer penicilin, ampicilin). Može se javiti unakrižna rezistencija na tetracikline.

Poluvrijeme doksiciklina smanjuje se istodobnom primjenom barbiturata (neke vrste sedativa ili sredstava za smirenje), fenitoina i karbamazepina (dvije vrste antiepileptika). Prilagođavanje doze može biti potrebno kod životinja koji se liječe antikoagulantima (razrjeđivači krvi), jer tetraciklini smanjuju aktivnost protrombina u plazmi. Treba izbjegavati istodobnu primjenu oralnih adsorbenata, antacida (zaštitnih sredstava za želudac) i pripravaka koji uključuju multivalentne katione jer smanjuju dostupnost doksiciklina.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti)

redoziranja do 5 puta većom dozom od preporučene može izazvati povraćanje. Povećane razine ALT, GGT, ALP i ukupnog bilirubina zabilježene su u pasa pri peterostrukom predoziranju.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTRIJEBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Proizvod se ne smije odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Pitajte veterinara kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP-u ZADNJI PUTA ODOBRENA

Koji će biti dovršen na nacionalnoj razini

15. OSTALE INFORMACIJE

Veličine pakiranja:

1 x 10 tableta, 2 x 10 tableta ili 10 x 10 tableta.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Za bilo koju informaciju o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu molimo kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet: