

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione, dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Belgio	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Belgio	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Croazia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Croazia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxiciclina	250 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Repubblica Ceca	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Repubblica Ceca	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Danimarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Danimarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Francia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Francia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Francia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxiciclina	250 mg	Comprimés	Cani	Uso orale
Germania	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxiciclina	100 mg	Comprimés	Cani	Uso orale
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxiciclina	20 mg	Comprimés	Gatti e cani	Uso orale
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxiciclina	100 mg	Comprimés	Cani	Uso orale
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxiciclina	250 mg	Comprimés	Cani	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Irlanda	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Irlanda	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg compresse per cani e gatti	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg compresse per cani	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg compresse per cani	Doxiciclina	250 mg	Compresse	Cani	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Lituania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Lituania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Lussemburgo	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Lussemburgo	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan Compresse 100	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan Compresse 20	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Norvegia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Norvegia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Portogallo	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Portogallo	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Portogallo	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxiciclina	250 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxiciclina	250 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Repubblica Slovacca	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Repubblica Slovacca	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Spagna	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	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Spagna	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	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Svezia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Svezia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma Farmaceutica	Specie Animali	Via di somministrazione
Paesi Bassi	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Paesi Bassi	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale
Regno Unito (Irlanda del Nord) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Compresse	Cani	Uso orale
Regno Unito (Irlanda del Nord) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Compresse	Gatti e cani	Uso orale

¹ Per il regno Unito, a partire dal 1 gennaio 2021, il diritto della UE si applica solo a territorio dell'Irlanda del Nord (NI) nella misura prevista dal protocollo sull'Irlanda/NI.

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto generale della valutazione scientifica di Ronaxan e denominazioni associate (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Ronaxan e denominazioni associate sono compresse contenenti come principio attivo 20 mg, 100 mg o 250 mg di doxiciclina iclato. La doxiciclina è una ciclina ad ampio spettro di seconda generazione appartenente alla famiglia delle tetracicline. È attiva contro un gran numero di patogeni gram-positivi e gram-negativi, compresi ceppi resistenti alle tetracicline di prima generazione.

Il 12 agosto 2019 la Germania ha inviato una notifica di deferimento, ai sensi dell'articolo 34, paragrafo 1 della direttiva 2001/82/CE, all'Agenzia europea per i medicinali (l'Agenzia) per Ronaxan e denominazioni associate. La Germania ha deferito la questione a causa di decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri dell'UE, che hanno dato luogo a discrepanze nelle informazioni sul prodotto per Ronaxan e denominazioni associate.

Le principali aree di divergenza nelle informazioni sul prodotto esistenti riguardano le specie di destinazione, le indicazioni e la posologia.

Al comitato per i medicinali veterinari (CVMP) è stato chiesto di esprimere un parere in merito e di armonizzare le informazioni sul prodotto di Ronaxan e denominazioni associate.

2. Discussione dei dati disponibili

Questo deferimento riguarda Ronaxan 20 mg, 100 mg e 250 mg compresse.

Paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) Specie di destinazione

Per Ronaxan 20 mg compresse, tutti i prodotti in questione sono stati autorizzati per la specie di destinazione "cani e gatti", ma esistevano piccole differenze nella formulazione per la specie di destinazione "cani". Pertanto, l'armonizzazione della specie di destinazione "cani e gatti" è stata considerata accettabile.

Per Ronaxan 100 mg compresse l'armonizzazione a "cani e gatti" è stata un'estensione alla specie di destinazione gatto in alcuni Stati membri. Poiché Ronaxan è stato registrato per l'uso nei gatti per un periodo di tempo prolungato senza che emergessero preoccupazioni relative alla mancanza di efficacia o alla sicurezza sulla base dei dati di farmacovigilanza, anche questa armonizzazione è stata considerata accettabile.

L'uso di Ronaxan 250 mg compresse è stato autorizzato nei cani in tutti i prodotti interessati dal presente deferimento e, pertanto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) non ha proposto alcuna modifica in quanto già armonizzato.

Paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Indicazione per le infezioni respiratorie

L'indicazione proposta per i cani era: *"Per il trattamento delle infezioni acute e croniche delle vie respiratorie superiori e del complesso delle malattie respiratorie infettive canine, tra cui rinite, tonsillite e bronchite associate a Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp."*

L'indicazione proposta per i gatti era: "Per il trattamento delle infezioni acute e croniche delle vie respiratorie superiori, tra cui rinite, tonsillite e bronchite associate a *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*"

A sostegno dell'indicazione proposta per le infezioni respiratorie, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento ai dati sulla concentrazione minima inibente (MIC) della doxiciclina per i patogeni bersaglio, ai dati farmacocinetici/farmacodinamici (PK/PD), compresa una nuova analisi inclusa nella relazione di esperti del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e ai dati clinici presentati nelle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio e nella letteratura pubblicata.

I dati sulla suscettibilità sono stati estratti dai programmi di sorveglianza in Francia (relazioni Resapath)² e Germania (relazioni BVL)³ e dallo studio Compath II (Morrissey, *et al* 2016⁴) e III condotto dal gruppo del Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), comprendente dati provenienti da massimo 12 paesi europei. Questi ultimi sono stati considerati i dati più rilevanti in quanto comprendevano le distribuzioni della MIC da diversi paesi.

Non esistono *breakpoint* clinici stabiliti per *Pasteurella spp.* e *Bordetella bronchiseptica* in cani e gatti, ma rispetto ai valori di *cut-off* epidemiologici sperimentali di 1 µg/mL per la doxiciclina per *Pasteurella multocida* e ai valori di *cut-off* epidemiologici di 1 µg/mL per la tetraciclina per *Bordetella bronchiseptica* resi disponibili dal Comitato europeo per i test di suscettibilità antimicrobica, le MIC presentate per isolati da cani e gatti con malattie respiratorie raccolte negli ultimi 5 anni sono risultate rappresentative della popolazione di tipo selvatico (MIC₉₀ generalmente ≤0,25 µg/mL per *Pasteurella spp.* e *P. multocida* e ≤1 µg/mL per *Bordetella bronchiseptica*). Inoltre, non sono state rilevate tendenze significative di ridotta suscettibilità nel tempo sulla base dei confronti dei dati sulla MIC di Compath II (dati del 2013-2014) e di Compath III (dati del 2017-2018), delle relazioni annuali Resapath dal 2013 al 2018² e delle relazioni BVL dal 2006/2007 al 2018.

Secondo la nuova analisi PK/PD fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il dosaggio raccomandato consentirebbe di trattare i batteri bersaglio che presentano una MIC <0,03 µg/mL nei gatti e <0,125 µg/mL nei cani. Utilizzando questi valori di *cut-off*, l'efficacia del trattamento sarebbe solo parziale contro i patogeni di destinazione nei cani (il 68% di *B. bronchiseptica* e l'82% di *Pasteurella spp.* nei cani con infezioni respiratorie evidenziava una MIC <0,125 µg/mL nei dati Compath III) e non supportata nei gatti (nessun isolato di *Pasteurella spp.* dai gatti con infezioni respiratorie presentava una MIC <0,03 µg/mL nei dati Compath III). Ciò è stato considerato motivo di preoccupazione, ma si è anche riconosciuto che potrebbero sussistere alcune caratteristiche specifiche delle vie respiratorie che non vengono prese in considerazione nell'analisi PK/PD, quali concentrazioni

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.

potenzialmente più elevate del farmaco nel fluido di rivestimento epiteliale, come indicato per la tigeciclina rappresentativa della classe delle tetracicline negli esseri umani (Rodvold *et al.* 2017)⁵.

Gli studi clinici condotti per Ronaxan nell'ambito delle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio e che sono rilevanti per l'indicazione respiratoria comprendevano 14 sperimentazioni non controllate eseguite nel 1984 e nel 1985, riguardanti 31 cani e 101 gatti visitati come pazienti esterni presso gli ambulatori di diversi specialisti o nelle scuole veterinarie nazionali di Nantes e Tolosa, nonché uno studio comparativo in cui gatti e cani sono stati trattati con Ronaxan o amoxicillina. Gli animali sono stati trattati con una dose giornaliera di 10 mg per kg di peso corporeo per un lasso di tempo da 3 a 30 giorni. È stato segnalato un tasso complessivo di guarigione dell'85%, un netto miglioramento nel 13% e un fallimento nel 2% dei casi. Tuttavia, le prove a favore dell'efficacia ottenute da questi studi sono state considerate limitate a causa di carenze nel disegno dello studio (mancanza di un gruppo di controllo, descrizione insufficiente dei criteri di inclusione/esclusione degli animali in studio e degli endpoint di efficacia, assenza di diagnosi batteriologica e durata del trattamento disomogenea).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento anche alla letteratura pubblicata^{6,7,8,9,10,11}. Nessuno dei sei riferimenti citati presentava dati di efficacia clinica considerati rilevanti per l'indicazione proposta. È stato tuttavia riconosciuto che la letteratura presentata era a favore dell'uso delle tetracicline per il trattamento delle malattie delle vie respiratorie in cani e gatti. Ciò è stato confermato anche dalla Società internazionale per le malattie infettive degli animali di compagnia (ISCAID), che raccomanda l'uso della doxiciclina (alla dose proposta di 10 mg per kg di peso corporeo) come trattamento di prima linea per le infezioni batteriche acute e croniche delle vie respiratorie superiori in cani e gatti (Lappin *et al.*, 2017)¹².

Sebbene i dati di efficacia forniti siano stati considerati limitati, il CVMP ha ritenuto che, nell'ambito di un deferimento ai sensi dell'articolo 34, sia possibile mantenere un'indicazione sulla base di un utilizzo ben noto e dell'assenza di prove che dimostrino un rischio, come nuove informazioni di farmacovigilanza relative alla presunta mancanza di efficacia attesa. Ronaxan è stato autorizzato per il trattamento delle infezioni respiratorie nei gatti e nei cani in tutti gli Stati membri in cui il farmaco è autorizzato, con un tasso globale segnalato di presunta mancanza dell'efficacia attesa pari a 0,02 animali interessati su 10 000 animali trattati secondo i dati di farmacovigilanza raccolti tra il 1° gennaio 1999 e il 31 ottobre 2020. Inoltre, è stato riconosciuto che la doxiciclina al dosaggio proposto è raccomandata come trattamento di prima linea per le infezioni delle vie respiratorie in cani e gatti nelle linee guida internazionali sull'uso degli antimicrobici (Lappin *et al.* 2017)¹². Sulla base di ciò, si è concluso che l'indicazione per il trattamento delle infezioni respiratorie per entrambe le specie di destinazione era accettabile.

L'indicazione armonizzata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è stata tuttavia considerata del tutto adeguata per le seguenti motivazioni.

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

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

⁷ Jameson PH *et al* (1995). Comparison of clinical signs, diagnostic findings, organisms isolated, and clinical outcome in dogs with bacterial pneumonia: 93 cases (1986-1991), *JAVMA*, 206, 2, 206-209.

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

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

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

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

¹² Lappin MR, *et al.* (2017). Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J Vet Intern Med.* 2017 Mar;31(2):279-294.

Né l'indicazione per il complesso delle malattie respiratorie infettive canine (CIRDC) né la bronchite sono state incluse in nessun riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato a livello nazionale. Non è stato possibile accettare queste aggiunte in quanto lo scopo di un deferimento ai sensi dell'articolo 34 è quello di armonizzare le differenze tra le informazioni sul prodotto nei diversi Stati membri e, pertanto, non è possibile aggiungere nuove indicazioni non precedentemente autorizzate in nessuno degli Stati membri.

L'indicazione armonizzata proposta comprendeva infezioni acute e croniche delle vie respiratorie superiori. Poiché nella maggior parte dei riassunti delle caratteristiche del prodotto autorizzati a livello nazionale non è stata fatta alcuna distinzione tra infezioni acute e croniche, la proposta di ampliare l'indicazione al fine di identificare specificamente le infezioni respiratorie acute e croniche non è stata considerata adeguata.

Poiché è stata proposta un'indicazione contro *Pasteurella* spp., non è stata considerata necessaria un'indicazione separata contro *P. multocida*.

L'eliminazione suggerita delle infezioni delle vie respiratorie inferiori è stata ritenuta discutibile, poiché il trattamento antimicrobico delle infezioni respiratorie è spesso indicato solo quando l'infezione colpisce le vie respiratorie inferiori.

Sulla base di quanto sopra, il CVMP ha concordato la seguente indicazione per entrambe le specie di destinazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato: "*Per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie, tra cui rinite, tonsillite e broncopolmonite causate da Bordetella bronchiseptica e Pasteurella spp. sensibili alla doxiciclina.*"

Indicazione per le infezioni cutanee

L'indicazione proposta per i cani era: "*Per il trattamento di infezioni cutanee superficiali acute e subacute, compresa la dermatite purulenta, associate a Staphylococcus spp.*"

L'indicazione proposta per i gatti era: "*Per il trattamento di infezioni cutanee superficiali acute e subacute, compresa la dermatite purulenta associata a Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp.*".

A favore delle indicazioni proposte per le infezioni cutanee, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento ai dati sulla MIC relativi alla doxiciclina per i patogeni bersaglio, ai dati PK/PD e ai dati clinici riportati nelle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio e nella letteratura pubblicata.

I dati sulla suscettibilità provenivano principalmente dallo studio Compath III condotto dal gruppo CEESA, che ha incluso dati provenienti da massimo 12 paesi europei, ma anche da programmi di sorveglianza francesi (relazioni Resapath 2013-2018).²

Per gli stafilococchi nei cani, il Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha stabilito i seguenti *breakpoint* clinici per la doxiciclina per le infezioni della cute e dei tessuti molli sostenute da *Staphylococcus pseudintermedius*: ≤0,125 µg/mL per i batteri sensibili, 0,25 per i batteri intermedi e ≥0,5 per i batteri resistenti. Sulla base di questi *breakpoint*, il 40,5% degli isolati del gruppo *S. intermedius* presentati nello studio Compath III (n=440) è stato considerato resistente. L'alto livello di resistenza è stato confermato anche dai dati pubblicati provenienti da Francia (Ganiere *et al.*, 2005)¹³ e

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.

Danimarca (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴, che indicano una percentuale di resistenza in *S. pseudointermedius* isolato da cani rispettivamente del 46% (totale n=50) e del 40% circa (totale n=93) (dati basati su isolati raccolti tra il 2002 e il 2012). Secondo i dati Resapath relativi a *S. pseudointermedius* derivante da infezioni della cute e dei tessuti molli nei cani, la percentuale di ceppi classificati come sensibili è diminuita dal 90% (n=58) nel 2017 al 60% (n=62) nel 2018.

Per i gatti, le MIC per *P. multocida* e *Pasteurella* spp. derivanti da infezioni cutanee erano simili a quelle riferite per le infezioni respiratorie (MIC₅₀=0,12 µg/mL e MIC₉₀=0,25 µg/mL). La MIC₅₀ e la MIC₉₀ riferite per gli stafilococchi erano 0,06 µg/mL e 0,5 µg/mL per *S. aureus* (n=48), 0,06 µg/mL e 0,25 µg/mL per *S. felis* (n=33) e per gli stafilococchi coagulasi-negativi (n=44) e 0,06 µg/mL e 4 µg/mL per il gruppo *S. intermedius* (n=24). Non sono disponibili *breakpoint* per i gatti, ma in base all'analisi PK/PD fornita, il dosaggio raccomandato consentirebbe di trattare i batteri bersaglio con una MIC <0,03 µg/mL nei gatti. In base a questo valore di *cut-off*, l'efficacia del trattamento non è supportata nei gatti.

Gli studi clinici condotti su Ronaxan nell'ambito delle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio comprendevano 43 cani trattati per piodermite o "pseudo-piodermite" e 22 cani e 10 gatti trattati per ascessi, fistole o ferite infette. La durata del trattamento variava da 5 a 20 giorni. Il tasso di risposta è stato del 56% per la piodermite e del 69% per ascessi, fistole o ferite infette. Il sostegno all'efficacia per le indicazioni proposte ottenuto da questi studi è stato considerato limitato a causa di carenze nel disegno dello studio (mancanza di un gruppo di controllo, descrizione insufficiente dei criteri di inclusione/esclusione degli animali in studio e degli endpoint di efficacia, assenza di diagnosi batteriologica e durata del trattamento non uniforme). Inoltre, non sono stati inclusi gatti con piodermite e il tasso di risposta al trattamento della piodermite canina è stato considerato basso.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento anche alla letteratura pubblicata, ma nessuno dei quattro riferimenti citati riferiva dati di efficacia clinica rilevanti per l'indicazione proposta. È stato inoltre osservato che le linee guida ISCAID per la follicolite superficiale batterica nei cani (Hillier *et al.* 2014)¹⁵ non raccomandano la doxiciclina come trattamento di prima linea, bensì come trattamento di seconda linea. Inoltre, la durata del trattamento raccomandata nelle suddette linee guida per la piodermite superficiale canina è notevolmente superiore a quella autorizzata per Ronaxan nelle infezioni cutanee (21 giorni rispetto a 5-10 giorni).

Ronaxan non è stato autorizzato per il trattamento delle infezioni cutanee nella maggior parte degli Stati membri in cui il prodotto è autorizzato. Per i cani, i dati sulla suscettibilità hanno mostrato che la resistenza alla doxiciclina del principale patogeno bersaglio è comune (40,5% per il gruppo *S. pseudointermedius*) e diffusa in Europa. Si è rilevata scarsità di dati clinici a favore dell'efficacia per l'indicazione d'uso proposta e, inoltre, non è certo che la durata del trattamento autorizzata sia sufficiente. Per i gatti, l'indicazione cutanea proposta non era supportata dai dati PK/PD forniti e mancavano dati clinici rilevanti per l'indicazione proposta. L'efficacia di Ronaxan al regime posologico proposto per l'indicazione proposta nei cani e nei gatti è stata considerata non sufficientemente comprovata, il che è stato considerato un motivo di particolare preoccupazione per un antimicrobico in considerazione del rischio di sviluppo di resistenza. Sulla base di ciò, il CVMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici per le indicazioni cutanee proposte in cani e gatti sia negativo e che tali indicazioni debbano essere omesse.

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

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

Indicazione per l'ehrlichiosi

Il trattamento della malattia trasmessa da vettori associata a *Ehrlichia canis* è stato autorizzato in diversi Stati membri e la sua approvazione si è basata su dati tratti dalla letteratura.

A favore dell'indicazione per il trattamento delle malattie trasmesse da vettori associata a *E. canis* nei cani, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento ai dati di efficacia tratti dalla letteratura pubblicata, comprese le infezioni sia sperimentali che naturali. Sono state pubblicate otto relazioni su cani infettati sperimentalmente con *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Le dimensioni dei gruppi erano generalmente ridotte e i programmi di trattamento variavano tra gli studi. Solo in due relazioni è stata utilizzata la posologia proposta per il trattamento con doxiciclina. In questi due studi, rispettivamente 8 cani su 10 e 4 cani su 5 sono stati curati (come verificato mediante analisi della reazione a catena della polimerasi (PCR) negativa). Negli altri studi la doxiciclina è stata somministrata a dosi inferiori, è stata suddivisa in due dosi giornaliere o è stata somministrata per un periodo di trattamento più breve. Questi studi sperimentali non comprendevano gruppi di controllo.

A causa delle carenze nel disegno dello studio e nelle relazioni, questi studi sperimentali sono stati considerati a favore soltanto dell'indicazione proposta per il trattamento della malattia trasmessa da vettori associata a *E. canis* nei cani. Nondimeno, i cani con segni clinici di ehrlichiosi monocitica canina (CME) in questi studi sperimentali hanno mostrato un miglioramento clinico entro pochi giorni dall'inizio del trattamento con doxiciclina.

Sono state presentate quattro relazioni di studi su cani con infezione naturale. In uno di questi studi (Breitschwerdt *et al.*, 1998b²⁴), il trattamento con doxiciclina ha apparentemente curato i quattro cani infettati da *E. canis* (come accertato mediante PCR negativa). Un cane è però risultato nuovamente positivo alla PCR al controllo a 6 mesi, e non è stato possibile escludere una reinfezione. In questo studio i cani sembravano mostrare una risposta clinica al trattamento.

In un altro studio (Sainz *et al.*, 2000)²⁵ la diagnosi è stata eseguita su base sierologica e ciò è stato ritenuto una lacuna poiché la diagnosi non è stata confermata da PCR, ed è noto che *Ehrlichia* spp. mostra reattività crociata al test sierologico. Pertanto, non è stato possibile escludere l'infezione con specie diverse da *E. canis*. 32 dei 93 cani inclusi nello studio sono stati trattati con doxiciclina alla dose proposta. I cani con segni aspecifici sono generalmente migliorati entro un breve periodo di tempo (1-2 giorni) e le conte piastriniche sono rientrate nella norma. Non sono stati presentati dati sulla *clearance* di *E. canis*.

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

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

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

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

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

²¹ Harrus *et al.* (2004). Comparison of Simultaneous Splenic Sample PCR with Blood Sample PCR for Diagnosis and Treatment of Experimental *Ehrlichia canis* Infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48, 4488- 4490.

²² McClure J *et al.* (2010). Efficacy of a Doxycycline Treatment Regimen Initiated during Three Different Phases of Experimental Ehrlichiosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54(12), 5012-5020.

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

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

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

Il terzo studio (Van der Krogt (2010)²⁶ è stato condotto su 50 cani con sospetta infezione da *E. canis* dall'isola di Curaçao. La diagnosi è stata eseguita in base a segni clinici, ematologia e/o test rapido per gli anticorpi immunoglobuline G. Non tutti i casi inclusi sono stati quindi effettivamente confermati come infezione da *E. canis*. I cani sono stati trattati con doxiciclina (5-10 mg per kg di peso corporeo al giorno) per un periodo da una a tre settimane. Da questo studio non è stato possibile trarre conclusioni definitive a causa delle incertezze sulla diagnosi e sulla durata del trattamento in relazione all'esito (pochissimi cani erano disponibili per le analisi di follow-up).

La quarta relazione (Villaescusa *et al.* (2015)²⁷ riguardava 20 cani affetti da CME, infettati naturalmente da *E. canis*. La diagnosi si basava su segni clinici e test sierologico o PCR. I cani sono stati trattati secondo la posologia proposta e la maggior parte dei cani trattati si è ripresa clinicamente.

Nel complesso, i dati della letteratura citati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito un sostegno limitato all'indicazione proposta per *E. canis* nei cani. I dati pertinenti sulla suscettibilità erano carenti e non erano disponibili sperimentazioni cliniche controllate a sostegno dell'indicazione. Erano disponibili alcune serie di casi che sembravano indicare un miglioramento clinico nei cani affetti da CME acuta o subclinica trattati con doxiciclina alla dose proposta. Il CVMP ha tuttavia riconosciuto che Ronaxan è stato indicato per il trattamento delle infezioni da *E. canis* in diversi Stati membri senza alcun motivo di preoccupazione riguardo alla mancanza di efficacia segnalata. Pertanto, il CVMP ha stabilito l'accettabilità dell'indicazione per il trattamento dell'ehrlichiosi canina causata da *Ehrlichia canis* nei cani nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

A sostegno dell'indicazione per il trattamento delle malattie trasmesse da vettori associate a *E. canis* nei gatti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento ai dati sull'efficacia tratti dalla letteratura pubblicata, costituiti da sette relazioni^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tre di queste relazioni riguardavano studi di casi o serie limitate di casi relativi a gatti con ehrlichiosi granulocitica sostenuta da *Anaplasma fagocitophilum*, e pertanto non sono stati considerati pertinenti. Due delle relazioni erano documenti di revisione e non contenevano dati di proprietà. Restavano quindi due relazioni a favore dell'indicazione proposta.

Nella pubblicazione di Beaufils (1999)²⁸ è descritto uno studio condotto su 11 gatti con segni clinici e sierologia positiva per *E. canis*. Sette gatti sono stati trattati con doxiciclina. I gatti sono risultati clinicamente guariti dopo alcuni giorni di trattamento. È noto che gli anticorpi delle rickettsiosi possono essere rilevati mediante tecniche di immunofluorescenza e con il saggio di immunoassorbimento enzimatico (ELISA), ma *E. canis* può mostrare reazione crociata con altre specie di *Ehrlichia*. In questo studio non è stata utilizzata la PCR per confermare i casi, il che è considerato una lacuna.

La pubblicazione di Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ comprendeva 3 gatti con infezione naturale da *E. canis* (ceppi statunitensi) trattati con doxiciclina. Tutti i gatti erano negativi agli anticorpi specifici per *E. canis*,

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

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

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

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

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

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

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

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

ma l'infezione da organismo simile a *E. canis* è stata confermata dalla PCR. I gatti sono stati trattati con doxiciclina a dosi superiori a quelle attualmente proposte. Tutti i gatti hanno ricevuto in concomitanza altri farmaci, tra cui prednisolone, il che poteva influenzare i risultati. I gatti sono migliorati clinicamente entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

I dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito un sostegno molto limitato all'indicazione proposta per il trattamento dell'infezione da *E. canis* nei gatti. Non erano disponibili dati farmacocinetici o farmacodinamici rilevanti a favore della dose e dell'efficacia e non erano disponibili studi clinici controllati a favore dell'indicazione, basata su pochissimi casi segnalati. I dati di una sola relazione, comprendente 11 gatti, provengono dall'Europa e in questi casi la diagnosi è stata eseguita solo con il test sierologico, senza poter quindi escludere una reazione crociata con altri *Ehrlichia* spp. La cura batteriologica dopo il trattamento è incerta, ma presumibilmente incompleta in tutti i gatti trattati. In considerazione di tali carenze, il CVMP ha concluso che l'indicazione per l'ehrlichiosi felina debba essere omessa.

Paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Controindicazioni

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha suggerito un elenco di controindicazioni (ipersensibilità, insufficienza renale o epatica, malattie associate a vomito o disfagia, fotosensibilità nota, uso in cuccioli e gattini prima del completamento della formazione di smalto dentale) che erano tutte incluse negli RCP approvati. Il CVMP ha concluso che l'elenco delle controindicazioni è considerato accettabile con lievi modifiche in base all'ultimo modello QRD.

Paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto nell'RCP armonizzato una speciale avvertenza riguardante le raccomandazioni sul trattamento di *E. canis*, comprendente una dichiarazione sulla necessità di trattare l'ehrlichiosi grave o cronica per una durata superiore a 28 giorni. Il testo deriva da diverse sezioni dell'RCP precedentemente approvate e il CVMP lo ha accettato con lievi modifiche.

Paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Precauzioni speciali per l'impiego

Il consiglio di somministrare le compresse con il cibo per evitare il vomito, come suggerito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è stato considerato accettabile ed è già presente negli RCP della maggior parte degli Stati membri.

È stata considerata accettabile l'indicazione secondo cui l'uso di tetracicline durante il periodo di sviluppo dentale può causare alterazione del colore dei denti.

Sono state introdotte avvertenze relative alla resistenza antimicrobica conformemente alle raccomandazioni contenute nella linea guida del CVMP sul riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali veterinari contenenti sostanze antimicrobiche (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le "*Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali*" è stato rivisto conformemente alle linee guida del CVMP sulla sicurezza degli utilizzatori di medicinali veterinari e al più recente modello QRD ed è stato ampliato in modo da includere anche informazioni sul rischio di sensibilizzazione crociata e informazioni sui potenziali effetti avversi in relazione all'ingestione accidentale.

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

Paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Sono state incluse le reazioni avverse pertinenti riportate nei riassunti delle caratteristiche del prodotto autorizzati a livello nazionale. Sulla base dei dati di farmacovigilanza successivi all'immissione in commercio è stata accettata la frequenza "molto rare" per le reazioni avverse gastrointestinali. In assenza di dati provenienti da studi clinici esaurienti, il CVMP ha concluso che è probabile che la frequenza derivata dai dati di farmacovigilanza sia più rappresentativa, data l'ampia diffusione del prodotto dopo la sua autorizzazione.

Paragrafo 4.7 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha suggerito di non raccomandare l'uso di Ronaxan durante la gravidanza conformemente agli RCP precedentemente approvati, e questa proposta è stata sostenuta dal CVMP.

Sezione 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Interazioni

Per quanto riguarda l'interazione con i farmaci antiepilettici, è stato suggerito di includere la carbamazepina oltre ai barbiturici e alla fenitoina. Inoltre, è stato osservato che in alcuni Stati membri è stata inclusa negli RCP un'avvertenza secondo cui la doxiciclina può aumentare l'effetto degli agenti antitrombotici, dal momento che le tetraciline deprimono l'attività plasmatica della protrombina. È stata inoltre suggerita l'inclusione di una dichiarazione generale secondo cui i cationi multivalenti (come calcio, magnesio, alluminio e ferro) riducono l'assorbimento della doxiciclina, come indicato nei riassunti delle caratteristiche del prodotto di diversi Stati membri.

Sebbene non sia stata fornita alcuna letteratura scientifica a giustificazione delle suddette dichiarazioni proposte, le interazioni descritte sono ben note nella pratica veterinaria. Pertanto, il CVMP ha suggerito di mantenere queste informazioni nell'RCP armonizzato.

Paragrafo 4.9 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Posologia e via di somministrazione

Per quanto riguarda il regime posologico, la proposta per tutte le indicazioni era di 10 mg per kg di peso corporeo al giorno per cani e gatti. Le durate di trattamento proposte erano 7 giorni per le infezioni respiratorie acute, 10 giorni per le infezioni respiratorie croniche, 21 giorni per le infezioni cutanee e 28 giorni per l'ehrlichiosi.

A favore del dosaggio proposto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento alle proprietà PK/PD della doxiciclina presentate nelle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio, a una nuova analisi PK/PD e alla letteratura pubblicata.

La nuova analisi PK/PD eseguita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio basata sulla dose di 10 mg per kg di peso corporeo al giorno ha dimostrato che una MIC di 0,125 µg/mL per i cani e 0,03 µg/mL per i gatti forniva una probabilità di raggiungimento dell'obiettivo di almeno il 90%.

Per i cani, l'analisi PK/PD ha comprovato in certa misura l'efficacia della dose di 10 mg per kg di peso corporeo sebbene vi fossero indicazioni che una dose più elevata potrebbe essere preferibile, poiché il valore di *cut-off* di 0,125 µg/mL non copriva l'intera popolazione di tipo selvatico dei patogeni bersaglio. Tuttavia, è stato osservato che lo stesso valeva anche per la dose più elevata di 20 mg per kg di peso corporeo autorizzata in due Stati membri. Per i gatti, l'analisi PK/PD non ha confermato la dose di 10 mg per kg di peso corporeo a causa del legame proteico maggiore nei gatti rispetto ai cani. Inoltre, con la

dose più elevata di 20 mg per kg di peso corporeo, la maggior parte dei patogeni bersaglio presenta MIC superiori al valore di *cut-off* PK/PD (0,06 µg/mL per la dose da 20 mg/kg).

Nelle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio non erano disponibili studi clinici di caratterizzazione della dose. La dose di 10 mg per kg di peso corporeo al giorno è stata utilizzata nelle sperimentazioni cliniche iniziali per il trattamento di infezioni respiratorie e cutanee, ma non è stato possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia da queste sperimentazioni a causa di carenze nel disegno dello studio. È stato tuttavia possibile ottenere qualche prova a favore della dose di 10 mg per kg di peso corporeo al giorno dalle serie di casi presentate a favore dell'efficacia contro l'ehrlichiosi canina. È stato inoltre osservato che una dose di 10 mg per kg di peso corporeo al giorno è raccomandata nelle linee guida di consenso internazionale in materia di trattamento delle infezioni respiratorie (Lappin *et al*, 2017)¹².

In conclusione, l'analisi PK/PD ha confermato in certa misura la dose di 10 mg per kg di peso corporeo al giorno nei cani, ma non nei gatti. L'aumento della dose a 20 mg per kg di peso corporeo non aumenterebbe in maniera sostanziale la percentuale di isolati batterici considerati "sensibili" alla doxiciclina in cani e gatti; l'aumento della dose potrebbe inoltre creare un rischio di minore tolleranza gastrointestinale al prodotto (Savadelis *et al.*, 2018)³⁵. In base a ciò e al fatto che la dose di 10 mg per kg di peso corporeo al giorno è stata autorizzata nella maggior parte degli Stati membri in cui è stata impiegata per un certo numero di anni in cani e gatti senza alcuna preoccupazione riguardo a segnalazioni di mancanza di efficacia, il CVMP ha concluso che la dose di 10 mg per kg di peso corporeo per il trattamento delle infezioni respiratorie in cani e gatti e dell'ehrlichiosi nei cani può essere accettata.

Per quanto riguarda la durata del trattamento, non è stato ritenuto opportuno ampliare l'indicazione respiratoria per identificare specificamente le infezioni respiratorie acute e croniche e, pertanto, il CVMP ha concluso che non sono state accettate raccomandazioni posologiche separate per le infezioni acute e croniche. Sulla base della durata del trattamento attualmente approvata, il CVMP ha concluso che la durata del trattamento dichiarata per le infezioni delle vie respiratorie in cani e gatti debba essere di 5-10 giorni. Questa durata del trattamento consentirebbe inoltre al veterinario di esprimere un giudizio clinico, senza prescrivere una durata di trattamento più lunga che potrebbe non rendersi necessaria.

Per le infezioni cutanee, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una durata del trattamento di 21 giorni con riferimento alle raccomandazioni ISCAID (Hillier *et al.*, 2014)¹⁵. Si trattava di una nuova durata del trattamento che non era precedentemente inclusa in nessuno dei riassunti delle caratteristiche del prodotto attualmente autorizzati, e che pertanto non è stato possibile accettare nell'ambito di questa procedura. Il CVMP ha però concluso che il rapporto rischi/benefici dell'indicazione per le infezioni cutanee nei cani e nei gatti è negativo e che qualsiasi riferimento a questa indicazione nelle informazioni sul prodotto deve essere omissivo.

Per il trattamento di *E. canis* nei cani, il CVMP ha ritenuto accettabile la durata del trattamento proposta di 28 giorni, precedentemente approvata in diversi Stati membri. Sebbene siano state individuate lacune nei dati clinici presentati, il CVMP ha concluso che gli studi presentati fossero ragionevolmente a favore di questa durata del trattamento.

Paragrafo 4.10 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Sovradosaggio

Il testo suggerito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la sezione 4.10 del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato per le compresse di Ronaxan è stato redatto unificando i riassunti delle caratteristiche del prodotto di tutti gli Stati membri in cui Ronaxan è

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.

autorizzato. I dati provenivano dagli studi sulla sicurezza nelle specie animali di destinazione inclusi nelle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio. Il CVMP ha ritenuto accettabile la formulazione, con lievi modifiche.

Sezione 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Proprietà farmacodinamiche

Il testo proposto per questa sezione è stato aggiornato in conformità alle linee guida del CVMP sul riassunto delle caratteristiche del prodotto di medicinali veterinari contenenti sostanze antimicrobiche (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Sono state incluse informazioni adeguate sui dati di genetica molecolare relativi alla resistenza acquisita e alla suscettibilità dei batteri bersaglio. Il CVMP ha concluso che il testo proposto era accettabile con alcune modifiche (ossia aggiunta di informazioni sul momento in cui sono stati raccolti i dati di suscettibilità, eliminazione dei dati di suscettibilità per patogeni bersaglio non più inclusi nelle indicazioni, eliminazione dell'affermazione secondo cui la co-resistenza non è stata rilevata ed eliminazione del riferimento ai valori di *cut-off* PK/PD, in quanto tale informazione è stata ritenuta di difficile interpretazione per il medico prescrittore).

Sezione 5.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto Farmacocinetica

Il CVMP ha concluso che il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per questa sezione in relazione ad assorbimento, distribuzione ed eliminazione è accettabile con modifiche.

3. Valutazione rischi/benefici

Introduzione

La valutazione del rapporto rischi/benefici è effettuata nel contesto dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE, che mira ad armonizzare all'interno dell'UE le condizioni di autorizzazione del medicinale veterinario Ronaxan e denominazioni associate. Il deferimento conduce alla piena armonizzazione delle informazioni sul medicinale. Questa valutazione si concentra su tematiche relative all'armonizzazione che potrebbero modificare il rapporto rischi/benefici.

Ronaxan è costituito da compresse contenenti come principio attivo 20 mg, 100 mg o 250 mg di doxiciclina iclato. La doxiciclina appartiene alla famiglia delle tetracicline ed è attiva contro un gran numero di patogeni gram-positivi e gram-negativi.

Valutazione dei benefici

Le seguenti indicazioni per Ronaxan possono essere supportate sulla base dei dati forniti:

Cani

Per il trattamento di infezioni delle vie respiratorie, tra cui rinite, tonsillite e broncopolmonite sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

Per il trattamento dell'ehrlichiosi canina sostenuta da *Ehrlichia canis*.

Gatti

Per il trattamento di infezioni delle vie respiratorie, tra cui rinite, tonsillite e broncopolmonite sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

A favore dell'indicazione per il trattamento delle infezioni respiratorie, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una combinazione di dati sulla suscettibilità *in vitro*, dati farmacocinetici, un approccio di modellazione PK/PD, dati sull'efficacia clinica tratti dalla domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio di Ronaxan e motivazioni tratte dalla letteratura.

L'indicazione per il trattamento dell'ehrlichiosi nei cani era supportata da dati di efficacia pubblicati.

Il regime posologico era supportato da un approccio PK/PD che includeva dati di suscettibilità aggiornati per i batteri bersaglio e/o motivazioni tratte dalla letteratura.

Valutazione dei rischi

I regimi posologici raccomandati non sono stati aumentati oltre quanto già autorizzato e le indicazioni non sono state ampliate rispetto a quelle già autorizzate. Non sono dunque emersi nuovi problemi relativi alla valutazione della sicurezza degli animali di destinazione, del rischio ambientale e della sicurezza degli utilizzatori.

Gestione dei rischi o misure di mitigazione

Le informazioni armonizzate sul prodotto relative a Ronaxan contengono le informazioni necessarie a garantire l'uso sicuro ed efficace dello stesso nelle specie animali di destinazione.

Le avvertenze e le precauzioni proposte nelle informazioni sul medicinale sono considerate adeguate al fine di assicurare la sicurezza del prodotto per gli utilizzatori e le specie di destinazione.

Le precauzioni per l'uso negli animali sono state integrate in modo da tener conto delle attuali raccomandazioni sulle precauzioni relative ai rischi correlati alla resistenza antimicrobica. Inoltre, le informazioni riguardanti i dati sulla resistenza e sulla suscettibilità dei batteri bersaglio sono state aggiornate in conformità alla linea guida del CVMP sul riassunto delle caratteristiche del prodotto di medicinali veterinari contenenti sostanze antimicrobiche (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1).³⁴

Nella sezione 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata inclusa l'indicazione secondo cui l'uso di tetracicline durante il periodo di sviluppo dentale può portare all'alterazione del colore dei denti, mentre nella sezione 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata inclusa una controindicazione all'uso del prodotto nei cuccioli e nei gattini prima del completamento della formazione dello smalto dentale.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

Sono stati forniti dati a favore dell'efficacia di Ronaxan nel trattamento delle infezioni respiratorie in cani e gatti e dell'ehrlichiosi nei cani. La situazione relativa alla resistenza dei patogeni bersaglio elencati per l'indicazione respiratoria è stata considerata favorevole.

Non sono stati presentati dati che possano mettere in dubbio la tollerabilità di Ronaxan negli animali di destinazione e che possano ipotizzare che rappresenti un rischio per gli utilizzatori e l'ambiente se utilizzato come raccomandato. Nelle informazioni sul prodotto sono state incluse adeguate misure precauzionali.

Dopo aver esaminato i motivi del deferimento e i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CVMP è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici del medicinale continua a essere positivo, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Considerato che:

- il CVMP ha ritenuto che lo scopo del deferimento fosse l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;

- il CVMP ha riesaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha preso in considerazione tutti i dati complessivamente presentati;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Ronaxan e denominazioni associate, come citato nell'allegato I, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 20 mg compresse per cani e gatti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo:

Doxiciclina (come doxiciclina iclato)	20 mg
--	-------

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse rotonde, biconvesse, con una linea di taglio, di colore da giallo chiaro a giallo.

Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani e gatti

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Cani

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, comprese riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

Per il trattamento della erlichiosi canina sostenuta da *Ehrlichia canis*.

Gatti

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, incluse riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare in animali con insufficienza epatica o renale.

Non usare in animali con malattie associate a vomito o disfagia (vedere anche paragrafo 4.6).

Non usare in animali per cui sia nota la fotosensibilità (vedere anche paragrafo 4.6).

Non usare in cuccioli e gattini prima del completamento della formazione dello smalto dei denti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Infezione da *Ehrlichia canis*: il trattamento deve essere iniziato al manifestarsi dei segni clinici. Non sempre si ottiene l'eradicazione completa del patogeno, ma il trattamento per 28 giorni porta generalmente alla

risoluzione dei segni clinici e alla riduzione della carica batterica. Può essere necessario prolungare la durata del trattamento, in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario responsabile, in particolare nell'ehrlichiosi grave o cronica. Tutti i pazienti trattati devono essere monitorati regolarmente, anche dopo la guarigione clinica.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito e ridurre la probabilità di irritazione esofagea.

Il prodotto deve essere somministrato con cautela agli animali giovani, poiché la classe delle tetracicline, se somministrata durante lo sviluppo dei denti, può causare alterazione permanente del colore dei denti. Tuttavia, in letteratura, studi clinici condotti nell'uomo indicano che la doxiciclina ha meno probabilità di altre tetracicline di causare queste anomalie, a causa della sua ridotta capacità di chelare il calcio.

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio. In caso non sia possibile, la terapia deve essere basata sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio, a livello locale/regionale.

L'uso del medicinale veterinario discostandosi dalle istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla doxiciclina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altre tetracicline, a causa della potenziale insorgenza di resistenza crociata.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle norme ufficiali, nazionali e regionali sull'uso degli antibiotici.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità alla doxiciclina o ad altre tetracicline devono evitare contatti con il medicinale veterinario e nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una attrezzatura protettiva composta da guanti.

In caso di irritazione della cute, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

L'ingestione accidentale, specialmente da parte dei bambini, può causare reazioni avverse come il vomito. Per evitare l'ingestione accidentale, i blister devono essere reinseriti nella confezione esterna e conservati in un luogo sicuro.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Reazioni avverse gastrointestinali, inclusi vomito, nausea, ipersalivazione, esofagite e diarrea sono state riportate molto raramente in segnalazioni spontanee.

Fotosensibilità e fotodermatite possono verificarsi dopo la terapia con le tetracicline, a seguito dell'esposizione alla luce solare intensa o ai raggi ultravioletti (Vedi anche paragrafo 4.3).

L'uso della tetraciclina durante il periodo di sviluppo dei denti può portare all'alterazione del colore dei denti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)

- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza l'allattamento o l'ovodeposizione

Studi di laboratorio condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni o embriotossici della doxiciclina. Tuttavia, poiché non sono disponibili informazioni nelle specie di destinazione, l'uso non è raccomandato durante la gravidanza.

Utilizzare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

4.8 Interazioni con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

La doxiciclina non deve essere utilizzata in concomitanza di altri antibiotici, in particolare farmaci battericidi come i β -lattamici. Può verificarsi resistenza crociata alle tetraciline.

Il tempo di emivita della doxiciclina è ridotto dalla somministrazione concomitante di barbiturici, fenitoina e carbamazepina.

Poiché le tetraciline deprimono l'attività plasmatica della protrombina, può essere necessario modificare il dosaggio in soggetti in terapia anticoagulante.

La somministrazione simultanea per via orale di adsorbenti, antiacidi e preparati che includono cationi multivalenti, dovrà essere evitata in quanto riducono la disponibilità della doxiciclina.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso orale.

Il dosaggio è di 10 mg di doxiciclina per kg di peso corporeo al giorno, corrispondenti a una compressa per 2 kg di peso corporeo.

Per garantire un dosaggio corretto, il peso corporeo degli animali deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare sovradosaggio o sottodosaggio. Per modificare il dosaggio, le compresse possono essere divise in due parti uguali. Il dosaggio può essere suddiviso in due somministrazioni giornaliere. La durata del trattamento può essere adattata in base alla risposta clinica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario.

Patologia	Posologia	Durata del trattamento
Infezioni del tratto respiratorio	10 mg/kg al giorno	5-10 giorni
Erlichiosi canina	10 mg/kg al giorno	28 giorni

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Nei cani trattati con 5 volte la dose raccomandata, può manifestarsi vomito. Nei cani trattati con un sovradosaggio pari a 5 volte la dose, è stato riscontrato un aumento dei quantitativi di ALT, GGT, ALP e bilirubina totale.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico; Tetraciline

Codice ATCvet: QJ01AA02

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La doxiciclina è un antibiotico ad ampio spettro d'azione appartenente alla classe delle tetracicline, attivo nei confronti di un grande numero di batteri gram positivi e gram negativi, comprese le specie sia aerobie che anaerobie.

La doxiciclina inibisce la sintesi proteica dei batteri legandosi alle subunità ribosomiali 30-S. Ciò interferisce con il legame dell'aminoacil-tRNA al sito accettore sul complesso ribosomiale dell'mRNA e impedisce il legame degli amminoacidi alle catene peptidiche in fase di allungamento; la doxiciclina ha un'attività prevalentemente batteriostatica.

La penetrazione della doxiciclina nella cellula batterica avviene sia per trasporto attivo che per diffusione passiva.

I principali meccanismi di resistenza acquisita agli antibiotici della classe delle tetracicline includono l'efflusso attivo e la protezione ribosomiale. Un terzo meccanismo è la degradazione enzimatica. I geni che mediano la resistenza possono essere trasportati su plasmidi o trasposoni, come ad esempio *tet(M)*, *tet(O)* e *tet(B)* che possono essere trovati sia in organismi gram-positivi che gram-negativi, inclusi gli isolati clinici.

La resistenza crociata ad altre tetracicline è comune ma dipende dal meccanismo che conferisce la resistenza. A causa della maggiore liposolubilità e della maggiore capacità di attraversare le membrane cellulari (rispetto alla tetraciclina), la doxiciclina conserva un certo grado di efficacia nei confronti dei microrganismi con resistenza acquisita alle tetracicline tramite pompe di efflusso. Tuttavia, la resistenza mediata dalle proteine di protezione ribosomiale conferisce resistenza crociata alla doxiciclina.

Di seguito i valori di MIC per i batteri bersaglio, raccolti tra il 2017 e il 2018 nell'ambito degli studi di sorveglianza europei in corso:

Patogeni batterici	Origine (numero di ceppi testati)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Cane – vie respiratorie (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Gatto – vie respiratorie (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Cane – vie respiratorie (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Gatto – vie respiratorie (77)	0,12	0,25

I dati sulla sensibilità agli antibiotici per *Ehrlichia canis* sono scarsi.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, la biodisponibilità della doxiciclina è del 45% nei cani e del 48% nei gatti. Le concentrazioni massime di 4,5 µg/ml (nei cani) e 3,8 µg/ml (nei gatti) vengono raggiunte entro 3 ore dalla somministrazione orale, a conferma del rapido assorbimento della doxiciclina dal tratto gastrointestinale.

Distribuzione

La doxiciclina è ampiamente distribuita nell'organismo per le sue caratteristiche fisico-chimiche, essendo altamente liposolubile. Il volume di distribuzione è 1,72 l/kg nei cani e 0,9 l/kg nei gatti, a conferma della diffusione della doxiciclina dal sangue ai tessuti. Il legame alle proteine nei cani è riportato in letteratura come 91,75% ± 0,63 e 91,4%. Nei gatti una pubblicazione riporta un legame proteico del 98,35% (+/-0,24). Le concentrazioni tissutali, ad eccezione della cute, sono generalmente superiori ai livelli plasmatici, compresi gli organi emuntori (fegato, reni e intestino) e i polmoni.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione ($T_{1/2}$) dopo singola somministrazione, è di 7,84 ore e 5,82 ore, nel cane e nel gatto rispettivamente. L'escrezione avviene in forma attiva immodificata (90%) attraverso le feci (circa 75%), attraverso le urine (circa 25%) e meno del 5% attraverso i dotti biliari.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità principali

Non note.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Blister (complesso di polivinilcloruro acetilcloruro e foglio di alluminio) da 10 compresse confezionate in una scatola di cartone.

Scatola di cartone contenente 2 blister da 10 compresse
Scatola di cartone contenente 5 blister da 10 compresse
Scatola di cartone contenente 10 blister da 10 compresse
Scatola di cartone contenente 50 blister da 10 compresse
Scatola di cartone contenente 100 blister da 10 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale.

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale.

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola da 2 x 10 compresse, 5 x 10 compresse, 10 x 10 compresse, 50 x 10 compresse e 100 x 10 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 20 mg, compresse per cani e gatti
doxiciclina iclato

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Ciascuna compressa contiene:
Doxiciclina (come doxiciclina iclato)20 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. CONFEZIONI

2 x 10 compresse
5 x 10 compresse
10 x 10 compresse
50 x 10 compresse
100 x 10 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani e gatti

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

10. DATA DI SCADENZA

EXP/SCAD {mese/anno}

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

17. NUMERO DEL LOTTO DI AUTORIZZAZIONE

Lot/Lotto {numero}

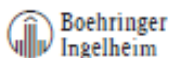
INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

Blister da 10 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 20 mg, compresse per cani e gatti
doxiciclina iclato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO



3. DATA DI SCADENZA

EXP/SCAD {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot/Lotto {numero}

5. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 20 mg compresse per cani e gatti

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Da completare a livello nazionale.

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Tolosa

Francia.

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 20 mg compresse per cani e gatti
doxiciclina iclato

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo:

Doxiciclina (come
doxiciclina iclato) 20 mg

Compresse rotonde, biconvesse, con una linea di taglio, di colore da giallo chiaro a giallo.
Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

4. INDICAZIONE(I)

Cani

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, comprese riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

Per il trattamento della erlichiosi canina (una malattia trasmessa dalle zecche) sostenuta da *Ehrlichia canis*.

Gatti

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, incluse riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.
Non usare in animali con insufficienza epatica o renale.

Non usare in animali con malattie associate a vomito o disfagia (difficoltà a deglutire) (vedere anche paragrafo “Reazioni avverse”).

Non usare in animali per cui sia nota la fotosensibilità (vedere anche paragrafo “Reazioni avverse”).

Non usare in cuccioli e gattini prima del completamento della formazione dello smalto dei denti.

6. REAZIONI AVVERSE

Reazioni avverse gastrointestinali inclusi vomito, nausea (segni che l'animale potrebbe essere malato), ipersalivazione (l'animale sbava), esofagite (irritazione dell'esofago) e diarrea sono state riportate molto raramente in segnalazioni spontanee.

La fotosensibilità e la fotodermatite (irritazione della cute) possono verificarsi dopo la terapia con le tetracicline, a seguito dell'esposizione alla luce solare intensa o ai raggi ultravioletti. (Vedere anche paragrafo “Controindicazioni”). L'uso della tetraciclina durante il periodo di sviluppo dei denti può portare all'alterazione del colore dei denti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale veterinario non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani e gatti.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Il dosaggio è di 10 mg di doxiciclina per kg di peso corporeo al giorno, corrispondenti a una compressa per 2 kg di peso corporeo.

Il dosaggio può essere suddiviso in due somministrazioni giornaliere. La durata del trattamento può essere adattata in base alla risposta clinica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario.

Patologia	Posologia	Durata del trattamento
Infezioni del tratto respiratorio	10 mg/kg al giorno	5-10 giorni
Erlichiosi canina	10 mg/kg al giorno	28 giorni

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Per garantire un dosaggio corretto, il peso corporeo degli animali deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare sovradosaggio o sottodosaggio. Per modificare il dosaggio, le compresse possono essere divise in due parti uguali. Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola dopo EXP/SCAD.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Per il veterinario

Infezione da *Ehrlichia canis*: il trattamento deve essere iniziato al manifestarsi dei segni clinici. Non sempre si ottiene l'eradicazione completa del patogeno, ma il trattamento per 28 giorni porta generalmente alla risoluzione dei segni clinici e alla riduzione della carica batterica. Può essere necessario prolungare la durata del trattamento, in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario responsabile, in particolare nell'erlichiosi grave o cronica. Tutti i pazienti trattati devono essere monitorati regolarmente, anche dopo la guarigione clinica.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito e ridurre la probabilità di irritazione esofagea.

Il prodotto deve essere somministrato con cautela agli animali giovani, poiché la classe delle tetracicline, se somministrata durante lo sviluppo dei denti, può causare alterazione permanente del colore dei denti.

Tuttavia, in letteratura, studi clinici condotti nell'uomo indicano che la doxiciclina ha meno probabilità di altre tetracicline di causare queste anomalie, a causa della sua ridotta capacità di chelare il calcio.

Per il veterinario

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio. In caso non sia possibile, la terapia deve essere basata sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio, a livello locale/regionale.

L'uso del medicinale veterinario discostandosi dalle istruzioni fornite nel foglietto illustrativo può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla doxiciclina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altre tetracicline, a causa della potenziale insorgenza di resistenza crociata.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle norme ufficiali, nazionali e regionali sull'uso degli antibiotici.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità alla doxiciclina o ad altre tetracicline devono evitare contatti con il medicinale veterinario e nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una attrezzatura protettiva composta da guanti.

In caso di irritazione della cute, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

L'ingestione accidentale, specialmente da parte dei bambini, può causare reazioni avverse come il vomito. Per evitare l'ingestione accidentale, i blister devono essere reinseriti nella confezione esterna e conservati in un luogo sicuro.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Impiego durante la gravidanza e l'allattamento

Studi di laboratorio condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni o embriotossici (malformazioni o deformità dell'embrione) della doxiciclina. Tuttavia, poiché non sono disponibili informazioni nelle specie di destinazione, l'uso non è raccomandato durante la gravidanza. Utilizzare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

Interazioni con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

La doxiciclina non deve essere utilizzata in concomitanza di altri antibiotici, in particolare farmaci battericidi come i β -lattamici (per esempio la penicillina, l'ampicillina). Può verificarsi resistenza crociata alle tetracicline.

Il tempo di emivita della doxiciclina è ridotto dalla somministrazione concomitante di barbiturici (alcuni tipi di sedativi o tranquillanti), fenitoina e carbamazepina (due tipi di medicinali anti-epilettici).

Poiché le tetracicline deprimono l'attività plasmatica della protrombina, può essere necessario modificare il dosaggio in soggetti in terapia anticoagulante (fluidificante del sangue).

La somministrazione simultanea per via orale di adsorbenti, antiacidi (ad azione protettiva per lo stomaco) e preparati che includono cationi multivalenti, dovrà essere evitata in quanto riducono la disponibilità della doxiciclina.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti)

Nei cani trattati con 5 volte la dose raccomandata, può manifestarsi vomito. Nei cani trattati con un sovradosaggio pari a 5 volte la dose, è stato riscontrato un aumento dei quantitativi di ALT, GGT, ALP e bilirubina totale.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Da completare a livello nazionale.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni:

2 x 10 compresse, 5 x 10 compresse, 10 x 10 compresse, 50 x 10 compresse o 100 x 10 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 100 mg compresse per cani e gatti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo:

Doxiciclina (come doxiciclina iclato)	100 mg
--	--------

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse rotonde, biconvesse, con una linea di taglio, di colore da giallo chiaro a giallo.

Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani e gatti

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Cani

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, comprese riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

Per il trattamento della erlichiosi canina sostenuta da *Ehrlichia canis*.

Gatti

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, incluse riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare in animali con insufficienza epatica o renale.

Non usare in animali con malattie associate a vomito o disfagia (vedere anche paragrafo 4.6).

Non usare in animali per cui sia nota la fotosensibilità (vedere anche paragrafo 4.6).

Non usare in cuccioli e gattini prima del completamento della formazione dello smalto dei denti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Infezione da *Ehrlichia canis*: il trattamento deve essere iniziato al manifestarsi dei segni clinici. Non sempre si ottiene l'eradicazione completa del patogeno, ma il trattamento per 28 giorni porta generalmente alla risoluzione dei segni clinici e alla riduzione della carica batterica. Può essere necessario prolungare la durata

del trattamento, in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario responsabile, in particolare nell'ehrlichiosi grave o cronica. Tutti i pazienti trattati devono essere monitorati regolarmente, anche dopo la guarigione clinica.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito e ridurre la probabilità di irritazione esofagea.

Il prodotto deve essere somministrato con cautela agli animali giovani, poiché la classe delle tetracicline, se somministrata durante lo sviluppo dei denti, può causare alterazione permanente del colore dei denti. Tuttavia, in letteratura, studi clinici condotti nell'uomo indicano che la doxiciclina ha meno probabilità di altre tetracicline di causare queste anomalie, a causa della sua ridotta capacità di chelare il calcio.

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio. In caso non sia possibile, la terapia deve essere basata sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio, a livello locale/regionale.

L'uso del medicinale veterinario discostandosi dalle istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla doxiciclina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altre tetracicline, a causa della potenziale insorgenza di resistenza crociata.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle norme ufficiali, nazionali e regionali sull'uso degli antibiotici.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità alla doxiciclina o ad altre tetracicline devono evitare contatti con il medicinale veterinario e nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una attrezzatura protettiva composta da guanti.

In caso di irritazione della cute, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

L'ingestione accidentale, specialmente da parte dei bambini, può causare reazioni avverse come il vomito. Per evitare l'ingestione accidentale, i blister devono essere reinseriti nella confezione esterna e conservati in un luogo sicuro.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Reazioni avverse gastrointestinali, inclusi vomito, nausea, ipersalivazione, esofagite e diarrea sono state riportate molto raramente in segnalazioni spontanee.

Fotosensibilità e fotodermatite possono verificarsi dopo la terapia con le tetracicline, a seguito dell'esposizione alla luce solare intensa o ai raggi ultravioletti (Vedi anche paragrafo 4.3).

L'uso della tetraciclina durante il periodo di sviluppo dei denti può portare all'alterazione del colore dei denti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza l'allattamento o l'ovodeposizione

Studi di laboratorio condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni o embriotossici della doxiciclina. Tuttavia, poiché non sono disponibili informazioni nelle specie di destinazione, l'uso non è raccomandato durante la gravidanza.

Utilizzare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

4.8 Interazioni con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

La doxiciclina non deve essere utilizzata in concomitanza di altri antibiotici, in particolare farmaci battericidi come i β -lattamici. Può verificarsi resistenza crociata alle tetracicline.

Il tempo di emivita della doxiciclina è ridotto dalla somministrazione concomitante di barbiturici, fenitoina e carbamazepina.

Poiché le tetracicline deprimono l'attività plasmatica della protrombina, può essere necessario modificare il dosaggio in soggetti in terapia anticoagulante.

La somministrazione simultanea per via orale di adsorbenti, antiacidi e preparati che includono cationi multivalenti, dovrà essere evitata in quanto riducono la disponibilità della doxiciclina.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso orale.

Il dosaggio è di 10 mg di doxiciclina per kg di peso corporeo al giorno, corrispondenti a una compressa per 10 kg di peso corporeo. Per garantire un dosaggio corretto, il peso corporeo degli animali deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare sovradosaggio o sottodosaggio. Per modificare il dosaggio, le compresse possono essere divise in due parti uguali. Il dosaggio può essere suddiviso in due somministrazioni giornaliere. La durata del trattamento può essere adattata in base alla risposta clinica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario.

Patologia	Posologia	Durata del trattamento
Infezioni del tratto respiratorio	10 mg/kg al giorno	5-10 giorni
Erlichiosi canina	10 mg/kg al giorno	28 giorni

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Nei cani trattati con 5 volte la dose raccomandata, può manifestarsi vomito. Nei cani trattati con un sovradosaggio pari a 5 volte la dose, è stato riscontrato un aumento dei quantitativi di ALT, GGT, ALP e bilirubina totale.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico; Tetracicline

Codice ATCvet: QJ01AA02

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La doxiciclina è un antibiotico ad ampio spettro d'azione appartenente alla classe delle tetracicline, attivo nei confronti di un grande numero di batteri gram positivi e gram negativi, comprese le specie sia aerobie che anaerobie.

La doxiciclina inibisce la sintesi proteica dei batteri legandosi alle subunità ribosomiali 30-S. Ciò interferisce con il legame dell'aminoacil-tRNA al sito accettore sul complesso ribosomiale dell'mRNA e impedisce il legame degli amminoacidi alle catene peptidiche in fase di allungamento; la doxiciclina ha un'attività prevalentemente batteriostatica.

La penetrazione della doxiciclina nella cellula batterica avviene sia per trasporto attivo che per diffusione passiva.

I principali meccanismi di resistenza acquisita agli antibiotici della classe delle tetracicline includono l'efflusso attivo e la protezione ribosomiale. Un terzo meccanismo è la degradazione enzimatica. I geni che mediano la resistenza possono essere trasportati su plasmidi o trasposoni, come ad esempio *tet(M)*, *tet(O)* e *tet(B)* che possono essere trovati sia in organismi gram-positivi che gram-negativi, inclusi gli isolati clinici.

La resistenza crociata ad altre tetracicline è comune ma dipende dal meccanismo che conferisce la resistenza. A causa della maggiore liposolubilità e della maggiore capacità di attraversare le membrane cellulari (rispetto alla tetraciclina), la doxiciclina conserva un certo grado di efficacia nei confronti dei microrganismi con resistenza acquisita alle tetracicline tramite pompe di efflusso. Tuttavia, la resistenza mediata dalle proteine di protezione ribosomiale conferisce resistenza crociata alla doxiciclina.

Di seguito i valori di MIC per i batteri bersaglio, raccolti tra il 2017 e il 2018 nell'ambito degli studi di sorveglianza europei in corso:

Patogeni batterici	Origine (numero di ceppi testati)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Cane – vie respiratorie (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Gatto – vie respiratorie (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Cane – vie respiratorie (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Gatto – vie respiratorie (77)	0,12	0,25

I dati sulla sensibilità agli antibiotici per *Ehrlichia canis* sono scarsi.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, la biodisponibilità della doxiciclina è del 45% nei cani e del 48% nei gatti. Le concentrazioni massime di 4,5 µg/ml (nei cani) e 3,8 µg/ml (nei gatti) vengono raggiunte entro 3 ore dalla somministrazione orale, a conferma del rapido assorbimento della doxiciclina dal tratto gastrointestinale.

Distribuzione

La doxiciclina è ampiamente distribuita nell'organismo per le sue caratteristiche fisico-chimiche, essendo altamente liposolubile. Il volume di distribuzione è 1,72 l/kg nei cani e 0,9 l/kg nei gatti, a conferma della diffusione della doxiciclina dal sangue ai tessuti. Il legame alle proteine nei cani è riportato in letteratura come 91,75% ± 0,63 e 91,4%. Nei gatti una pubblicazione riporta un legame proteico del 98,35% (+/-0,24). Le concentrazioni tissutali, ad eccezione della cute, sono generalmente superiori ai livelli plasmatici, compresi gli organi emuntori (fegato, reni e intestino) e i polmoni.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione (T_{1/2}) dopo singola somministrazione, è di 7,84 ore e 5,82 ore, nel cane e nel gatto rispettivamente. L'escrezione avviene in forma attiva immodificata (90%) attraverso le feci (circa 75%), attraverso le urine (circa 25%) e meno del 5% attraverso i dotti biliari.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità principali

Non note.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Blister (complesso di polivinilcloruro acetilcloruro e foglio di alluminio) da 10 o 50 compresse confezionate in una scatola di cartone.

Scatola di cartone contenente 1 blister da 50 compresse

Scatola di cartone contenente 2 blister da 10 compresse

Scatola di cartone contenente 5 blister da 10 compresse

Scatola di cartone contenente 10 blister da 10 compresse

Scatola di cartone contenente 50 blister da 10 compresse

Scatola di cartone contenente 100 blister da 10 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale.

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale.

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

B. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola da 1 x 50 compresse, 2 x 10 compresse, 5 x 10 compresse, 10 x 10 compresse, 50 x 10 compresse e 100 x 10 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 100 mg, compresse per cani e gatti
doxiciclina iclato

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Ciascuna compressa contiene:
Doxiciclina (come doxiciclina iclato) 100 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. CONFEZIONI

1 x 50 compresse
2 x 10 compresse
5 x 10 compresse
10 x 10 compresse
50 x 10 compresse
100 x 10 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani e gatti

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

10. DATA DI SCADENZA

EXP/SCAD {mese/anno}

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

17. NUMERO DEL LOTTO DI AUTORIZZAZIONE

Lot/Lotto {numero}

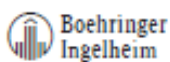
INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

Blister da 10 compresse e da 50 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 100 mg, compresse per cani e gatti
doxiciclina iclato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO



3. DATA DI SCADENZA

EXP/SCAD {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot/Lotto {numero}

5. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 100 mg compresse per cani e gatti

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Da completare a livello nazionale.

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Tolosa

Francia.

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 100 mg compresse per cani e gatti
doxiciclina iclato

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo:

Doxiciclina (come doxiciclina iclato) 100 mg

Compresse rotonde, biconvesse, con una linea di taglio, di colore da giallo chiaro a giallo.
Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

4. INDICAZIONE(I)

Cani

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, comprese riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

Per il trattamento della erlichiosi canina (una malattia trasmessa dalle zecche) sostenuta da *Ehrlichia canis*.

Gatti

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, incluse riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare in animali con insufficienza epatica o renale.

Non usare in animali con malattie associate a vomito o disfagia (difficoltà a deglutire) (vedere anche paragrafo “Reazioni avverse”).

Non usare in animali per cui sia nota la fotosensibilità (vedere anche paragrafo “Reazioni avverse”).

Non usare in cuccioli e gattini prima del completamento della formazione dello smalto dei denti.

6. REAZIONI AVVERSE

Reazioni avverse gastrointestinali inclusi vomito, nausea (segni che l'animale potrebbe essere malato), ipersalivazione (l'animale sbava), esofagite (irritazione dell'esofago) e diarrea sono state riportate molto raramente in segnalazioni spontanee.

La fotosensibilità e la fotodermatite (irritazione della cute) possono verificarsi dopo la terapia con le tetracicline, a seguito dell'esposizione alla luce solare intensa o ai raggi ultravioletti. (Vedere anche paragrafo “Controindicazioni”). L'uso della tetraciclina durante il periodo di sviluppo dei denti può portare all'alterazione del colore dei denti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale veterinario non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani e gatti.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Il dosaggio è di 10 mg di doxiciclina per kg di peso corporeo al giorno, corrispondenti a una compressa per 10 kg di peso corporeo. Il dosaggio può essere suddiviso in due somministrazioni giornaliere. La durata del trattamento può essere adattata in base alla risposta clinica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario.

Patologia	Posologia	Durata del trattamento
Infezioni del tratto respiratorio	10 mg/kg al giorno	5-10 giorni
Erlichiosi canina	10 mg/kg al giorno	28 giorni

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Per garantire un dosaggio corretto, il peso corporeo degli animali deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare sovradosaggio o sottodosaggio. Per modificare il dosaggio, le compresse possono essere divise in due parti uguali. Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola dopo EXP/SCAD.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Per il veterinario

Infezione da *Ehrlichia canis*: il trattamento deve essere iniziato al manifestarsi dei segni clinici. Non sempre si ottiene l'eradicazione completa del patogeno, ma il trattamento per 28 giorni porta generalmente alla risoluzione dei segni clinici e alla riduzione della carica batterica. Può essere necessario prolungare la durata del trattamento, in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario responsabile, in particolare nell'erlichiosi grave o cronica. Tutti i pazienti trattati devono essere monitorati regolarmente, anche dopo la guarigione clinica.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito e ridurre la probabilità di irritazione esofagea.

Il prodotto deve essere somministrato con cautela agli animali giovani, poiché la classe delle tetracicline, se somministrata durante lo sviluppo dei denti, può causare alterazione permanente del colore dei denti. Tuttavia, in letteratura, studi clinici condotti nell'uomo indicano che la doxiciclina ha meno probabilità di altre tetracicline di causare queste anomalie, a causa della sua ridotta capacità di chelare il calcio.

Per il veterinario

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio. In caso non sia possibile, la terapia deve essere basata sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio, a livello locale/regionale.

L'uso del medicinale veterinario discostandosi dalle istruzioni fornite nel foglietto illustrativo può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla doxiciclina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altre tetracicline, a causa della potenziale insorgenza di resistenza crociata.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle norme ufficiali, nazionali e regionali sull'uso degli antibiotici.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità alla doxiciclina o ad altre tetracicline devono evitare contatti con il medicinale veterinario e nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una attrezzatura protettiva composta da guanti.

In caso di irritazione della cute, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

L'ingestione accidentale, specialmente da parte dei bambini, può causare reazioni avverse come il vomito.

Per evitare l'ingestione accidentale, i blister devono essere reinseriti nella confezione esterna e conservati in un luogo sicuro.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Impiego durante la gravidanza e l'allattamento

Studi di laboratorio condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni o embriotossici (malformazioni o deformità dell'embrione) della doxiciclina. Tuttavia, poiché non sono disponibili informazioni nelle specie di destinazione, l'uso non è raccomandato durante la gravidanza. Utilizzare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

Interazioni con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

La doxiciclina non deve essere utilizzata in concomitanza di altri antibiotici, in particolare farmaci battericidi come i β -lattamici (per esempio la penicillina, l'ampicillina). Può verificarsi resistenza crociata alle tetraciline.

Il tempo di emivita della doxiciclina è ridotto dalla somministrazione concomitante di barbiturici (alcuni tipi di sedativi o tranquillanti), fenitoina e carbamazepina (due tipi di medicinali anti-epilettici).

Poiché le tetraciline deprimono l'attività plasmatica della protrombina, può essere necessario modificare il dosaggio in soggetti in terapia anticoagulante (fluidificante del sangue).

La somministrazione simultanea per via orale di adsorbenti, antiacidi (ad azione protettiva per lo stomaco) e preparati che includono cationi multivalenti, dovrà essere evitata in quanto riducono la disponibilità della doxiciclina.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti)

Nei cani trattati con 5 volte la dose raccomandata, può manifestarsi vomito. Nei cani trattati con un sovradosaggio pari a 5 volte la dose, è stato riscontrato un aumento dei quantitativi di ALT, GGT, ALP e bilirubina totale.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Da completare a livello nazionale.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni:

1 x 50 compresse, 2 x 10 compresse, 5 x 10 compresse, 10 x 10 compresse, 50 x 10 compresse o 100 x 10 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 250 mg compresse per cani

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo:

Doxiciclina (come doxiciclina iclato)	250 mg
--	--------

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse rotonde, biconvesse, con una linea di taglio, di colore da giallo chiaro a giallo.

Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione specificando le specie di destinazione

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, comprese riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

Per il trattamento della erlichiosi canina sostenuta da *Ehrlichia canis*.

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare in animali con insufficienza epatica o renale.

Non usare in animali con malattie associate a vomito o disfagia (vedere anche paragrafo 4.6).

Non usare in animali per cui sia nota la fotosensibilità (vedere anche paragrafo 4.6).

Non usare in cuccioli prima del completamento della formazione dello smalto dei denti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Infezione da *Ehrlichia canis*: il trattamento deve essere iniziato al manifestarsi dei segni clinici. Non sempre si ottiene l'eradicazione completa del patogeno, ma il trattamento per 28 giorni porta generalmente alla risoluzione dei segni clinici e alla riduzione della carica batterica. Può essere necessario prolungare la durata del trattamento, in base alla valutazione del rapporto rischio-beneficio da parte del veterinario responsabile, in particolare nell'ehrlichiosi grave o cronica. Tutti i pazienti trattati devono essere monitorati regolarmente, anche dopo la guarigione clinica.

4.6 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito e ridurre la probabilità di irritazione esofagea.

Il prodotto deve essere somministrato con cautela agli animali giovani, poiché la classe delle tetracicline, se somministrata durante lo sviluppo dei denti, può causare alterazione permanente del colore dei denti.

Tuttavia, in letteratura, studi clinici condotti nell'uomo indicano che la doxiciclina ha meno probabilità di altre tetracicline di causare queste anomalie, a causa della sua ridotta capacità di chelare il calcio.

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio. In caso non sia possibile, la terapia deve essere basata sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio, a livello locale/regionale.

L'uso del medicinale veterinario discostandosi dalle istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla doxiciclina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altre tetracicline, a causa della potenziale insorgenza di resistenza crociata.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle norme ufficiali, nazionali e regionali sull'uso degli antibiotici.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità alla doxiciclina o ad altre tetracicline devono evitare contatti con il medicinale veterinario e nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una attrezzatura protettiva composta da guanti.

In caso di irritazione della cute, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

L'ingestione accidentale, specialmente da parte dei bambini, può causare reazioni avverse come il vomito. Per evitare l'ingestione accidentale, i blister devono essere reinseriti nella confezione esterna e conservati in un luogo sicuro.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Reazioni avverse gastrointestinali, inclusi vomito, nausea, ipersalivazione, esofagite e diarrea sono state riportate molto raramente in segnalazioni spontanee.

Fotosensibilità e fotodermatite possono verificarsi dopo la terapia con le tetracicline, a seguito dell'esposizione alla luce solare intensa o ai raggi ultravioletti (Vedi anche paragrafo 4.3).

L'uso della tetraciclina durante il periodo di sviluppo dei denti può portare all'alterazione del colore dei denti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza l'allattamento o l'ovodeposizione

Studi di laboratorio condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni o embriotossici della doxiciclina. Tuttavia, poiché non sono disponibili informazioni nella specie di destinazione, l'uso non è raccomandato durante la gravidanza.

Utilizzare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

4.8 Interazioni con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

La doxiciclina non deve essere utilizzata in concomitanza di altri antibiotici, in particolare farmaci battericidi come i β -lattamici. Può verificarsi resistenza crociata alle tetracicline.

Il tempo di emivita della doxiciclina è ridotto dalla somministrazione concomitante di barbiturici, fenitoina e carbamazepina.

Poiché le tetracicline deprimono l'attività plasmatica della protrombina, può essere necessario modificare il dosaggio in soggetti in terapia anticoagulante.

La somministrazione simultanea per via orale di adsorbenti, antiacidi e preparati che includono cationi multivalenti, dovrà essere evitata in quanto riducono la disponibilità della doxiciclina.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso orale.

Il dosaggio è di 10 mg di doxiciclina per kg di peso corporeo al giorno, corrispondenti a una compressa per 25 kg di peso corporeo.

Per garantire un dosaggio corretto, il peso corporeo degli animali deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare sovradosaggio o sottodosaggio. Per modificare il dosaggio, le compresse possono essere divise in due parti uguali. Il dosaggio può essere suddiviso in due somministrazioni giornaliere. La durata del trattamento può essere adattata in base alla risposta clinica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario.

Patologia	Posologia	Durata del trattamento
Infezioni del tratto respiratorio	10 mg/kg al giorno	5-10 giorni
Erlichiosi canina	10 mg/kg al giorno	28 giorni

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Nei cani trattati con 5 volte la dose raccomandata, può manifestarsi vomito. Nei cani trattati con un sovradosaggio pari a 5 volte la dose, è stato riscontrato un aumento dei quantitativi di ALT, GGT, ALP e bilirubina totale.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico; Tetracicline

Codice ATCvet: QJ01AA02

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La doxiciclina è un antibiotico ad ampio spettro d'azione appartenente alla classe delle tetracicline, attivo nei confronti di un grande numero di batteri gram positivi e gram negativi, comprese le specie sia aerobie che anaerobie.

La doxiciclina inibisce la sintesi proteica dei batteri legandosi alle subunità ribosomiali 30-S. Ciò interferisce con il legame dell'aminoacil-tRNA al sito accettore sul complesso ribosomiale dell'mRNA e impedisce il legame degli amminoacidi alle catene peptidiche in fase di allungamento; la doxiciclina ha un'attività prevalentemente batteriostatica.

La penetrazione della doxiciclina nella cellula batterica avviene sia per trasporto attivo che per diffusione passiva.

I principali meccanismi di resistenza acquisita agli antibiotici della classe delle tetracicline includono l'efflusso attivo e la protezione ribosomiale. Un terzo meccanismo è la degradazione enzimatica. I geni che mediano la resistenza possono essere trasportati su plasmidi o trasposoni, come ad esempio *tet(M)*, *tet(O)* e *tet(B)* che possono essere trovati sia in organismi gram-positivi che gram-negativi, inclusi gli isolati clinici.

La resistenza crociata ad altre tetracicline è comune ma dipende dal meccanismo che conferisce la resistenza. A causa della maggiore liposolubilità e della maggiore capacità di attraversare le membrane cellulari (rispetto alla tetraciclina), la doxiciclina conserva un certo grado di efficacia nei confronti dei microrganismi con resistenza acquisita alle tetracicline tramite pompe di efflusso. Tuttavia, la resistenza mediata dalle proteine di protezione ribosomiale conferisce resistenza crociata alla doxiciclina.

Di seguito i valori di MIC per i batteri bersaglio, raccolti tra il 2017 e il 2018 nell'ambito degli studi di sorveglianza europei in corso:

Patogeni batterici	Origine (numero di ceppi testati)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Cane – vie respiratorie (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Cane – vie respiratorie (27)	0,12	0,25

I dati sulla sensibilità agli antibiotici per *Ehrlichia canis* sono scarsi.

6.2 Informazioni farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, la biodisponibilità della doxiciclina è del 45% nei cani. Le concentrazioni massime di 4,5 µg/ml nei cani vengono raggiunte entro 3 ore dalla somministrazione orale, a conferma del rapido assorbimento della doxiciclina dal tratto gastrointestinale.

Distribuzione

La doxiciclina è ampiamente distribuita nell'organismo per le sue caratteristiche fisico-chimiche, essendo altamente liposolubile. Il volume di distribuzione è 1,72 l/kg nei cani, a conferma della diffusione della doxiciclina dal sangue ai tessuti. Il legame alle proteine è riportato come 91,75% ± 0,63 e 91,4% in letteratura.

Le concentrazioni tissutali, ad eccezione della cute, sono generalmente superiori ai livelli plasmatici, compresi gli organi emuntori (fegato, reni e intestino) e i polmoni.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione ($T_{1/2}$) dopo singola somministrazione, è di 7,84 ore. L'escrezione avviene in forma attiva immodificata (90%) attraverso le feci (circa 75%), attraverso le urine (circa 25%) e meno del 5% attraverso i dotti biliari.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità principali

Non note.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Blister (complesso di polivinilcloruro acetilcloruro e foglio di alluminio) da 10 compresse confezionate in una scatola di cartone.

Scatola di cartone contenente 1 blister da 10 compresse
Scatola di cartone contenente 2 blister da 10 compresse
Scatola di cartone contenente 10 blister da 10 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale.

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale.

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

C. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola da 1 x 10 compresse, 2 x 10 compresse e 10 x 10 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 250 mg, compresse per cani
doxiciclina iclato

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Ciascuna compressa contiene:
Doxiciclina (come doxiciclina iclato)250 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese

4. CONFEZIONI

1 x 10 compresse
2 x 10 compresse
10 x 10 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA**9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

10. DATA DI SCADENZA

EXP/SCAD {mese/anno}

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

17. NUMERO DEL LOTTO DI AUTORIZZAZIONE

Lot/Lotto {numero}

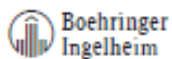
INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

Blister da 10 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 250 mg, compresse per cani
doxiciclina iclato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO



3. DATA DI SCADENZA

EXP/SCAD {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot/Lotto {numero}

5. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 250 mg compresse per cani

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Da completare a livello nazionale.

Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Tolosa

Francia.

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia del medicinale veterinario> 250 mg compresse per cani
doxiciclina iclato

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ciascuna compressa contiene:

Principio attivo:

Doxiciclina (come 250 mg
doxiciclina iclato)

Compresse rotonde, biconvesse, con una linea di taglio, di colore da giallo chiaro a giallo.

Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

4. INDICAZIONE(I)

Per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio, comprese riniti, tonsilliti e broncopolmoniti, sostenute da *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. sensibili alla doxiciclina.

Per il trattamento della erlichiosi canina (una malattia trasmessa dalle zecche) sostenuta da *Ehrlichia canis*.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare in animali con insufficienza epatica o renale.

Non usare in animali con malattie associate a vomito o disfagia (difficoltà a deglutire) (vedere anche paragrafo "Reazioni avverse").

Non usare in animali per cui sia nota la fotosensibilità (vedere anche paragrafo "Reazioni avverse").

Non usare in cuccioli prima del completamento della formazione dello smalto dei denti.

6. REAZIONI AVVERSE

Reazioni avverse gastrointestinali inclusi vomito, nausea (segni che l'animale potrebbe essere malato), ipersalivazione (l'animale sbava), esofagite (irritazione dell'esofago) e diarrea sono state riportate molto raramente in segnalazioni spontanee.

La fotosensibilità e la fotodermatite (irritazione della cute) possono verificarsi dopo la terapia con le tetracicline, a seguito dell'esposizione alla luce solare intensa o ai raggi ultravioletti. (Vedere anche paragrafo "Controindicazioni"). L'uso della tetraciclina durante il periodo di sviluppo dei denti può portare all'alterazione del colore dei denti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale veterinario non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Il dosaggio è di 10 mg di doxiciclina per kg di peso corporeo al giorno, corrispondenti a una compressa per 25 kg di peso corporeo.

Il dosaggio può essere suddiviso in due somministrazioni giornaliere. La durata del trattamento può essere adattata in base alla risposta clinica, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario.

Patologia	Posologia	Durata del trattamento
Infezioni del tratto respiratorio	10 mg/kg al giorno	5-10 giorni
Erlichiosi canina	10 mg/kg al giorno	28 giorni

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Per garantire un dosaggio corretto, il peso corporeo degli animali deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare sovradosaggio o sottodosaggio. Per modificare il dosaggio, le compresse possono essere divise in due parti uguali. Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola dopo EXP/SCAD.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Per il veterinario

Infezione da *Ehrlichia canis*: il trattamento deve essere iniziato al manifestarsi dei segni clinici. Non sempre si ottiene l'eradicazione completa del patogeno, ma il trattamento per 28 giorni porta generalmente alla risoluzione dei segni clinici e alla riduzione della carica batterica. Può essere necessario prolungare la durata del trattamento, in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del veterinario responsabile, in particolare nell'erlichiosi grave o cronica. Tutti i pazienti trattati devono essere monitorati regolarmente, anche dopo la guarigione clinica.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Le compresse devono essere somministrate con il cibo per evitare il vomito e ridurre la probabilità di irritazione esofagea.

Il prodotto deve essere somministrato con cautela agli animali giovani, poiché la classe delle tetracicline, se somministrata durante lo sviluppo dei denti, può causare alterazione permanente del colore dei denti. Tuttavia, in letteratura, studi clinici condotti nell'uomo indicano che la doxiciclina ha meno probabilità di altre tetracicline di causare queste anomalie, a causa della sua ridotta capacità di chelare il calcio.

Per il veterinario

L'uso del medicinale veterinario deve essere basato sull'identificazione e sui test di sensibilità dei patogeni bersaglio. In caso non sia possibile, la terapia deve essere basata sulle informazioni epidemiologiche e sulla conoscenza della sensibilità dei patogeni bersaglio, a livello locale/regionale.

L'uso del medicinale veterinario discostandosi dalle istruzioni fornite nel foglietto illustrativo può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla doxiciclina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altre tetracicline, a causa della potenziale insorgenza di resistenza crociata.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle norme ufficiali, nazionali e regionali sull'uso degli antibiotici.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Le persone con nota ipersensibilità alla doxiciclina o ad altre tetracicline devono evitare contatti con il medicinale veterinario e nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una attrezzatura protettiva composta da guanti.

In caso di irritazione della cute, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

L'ingestione accidentale, specialmente da parte dei bambini, può causare reazioni avverse come il vomito. Per evitare l'ingestione accidentale, i blister devono essere reinseriti nella confezione esterna e conservati in un luogo sicuro.

In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Impiego durante la gravidanza e l'allattamento

Studi di laboratorio condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni o embriotossici (malformazioni o deformità dell'embrione) della doxiciclina. Tuttavia, poiché non sono disponibili informazioni nella specie di destinazione, l'uso non è raccomandato durante la gravidanza. Utilizzare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

Interazioni con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

La doxiciclina non deve essere utilizzata in concomitanza di altri antibiotici, in particolare farmaci battericidi come i β -lattamici (per esempio la penicillina, l'ampicillina). Può verificarsi resistenza crociata alle tetraciline.

Il tempo di emivita della doxiciclina è ridotto dalla somministrazione concomitante di barbiturici (alcuni tipi di sedativi o tranquillanti), fenitoina e carbamazepina (due tipi di medicinali anti-epilettici). Poiché le tetraciline deprimono l'attività plasmatica della protrombina, può essere necessario modificare il dosaggio in soggetti in terapia anticoagulante (fluidificante del sangue).

La somministrazione simultanea per via orale di adsorbenti, antiacidi (ad azione protettiva per lo stomaco) e preparati che includono cationi multivalenti, dovrà essere evitata in quanto riducono la disponibilità della doxiciclina.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti)

Nei cani trattati con 5 volte la dose raccomandata, può manifestarsi vomito. Nei cani trattati con un sovradosaggio pari a 5 volte la dose, è stato riscontrato un aumento dei quantitativi di ALT, GGT, ALP e bilirubina totale.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Da completare a livello nazionale.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni:

1 x 10 compresse, 2 x 10 compresse, 10 x 10 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.