

I pielikums

**Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu,
dzīvnieku sugu, ievadīšanas veidu, reģistrācijas apliecības
īpašnieku saraksts dalībvalstīs**

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Beļģija	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Beļģija	Ronaxan 20 mg	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Beļģija	Ronaxan 100 mg	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Horvātija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Horvātija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doksiciklīns	250 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 100 mg tablety	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Čehijas Republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 20 mg tablety	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Dānija	Ronaxan Vet.	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Dānija	Ronaxan Vet.	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan comprimés 20	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan comprimés 100	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Francija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan comprimés 250	Doksiciklīns	250 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Vācija	Ronaxan 100	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doksiciklīns	250 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Īrija	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Vācija	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Vācija	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Itālija	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Itālija	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Itālija	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doksiciklīns	250 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Lietuva	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 20, tabletēs	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 100, tabletēs	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Beļģija	Ronaxan 20 mg	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Beļģija	Ronaxan 100 mg	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan tablets 100	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan tablets 20	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Dānija	Ronaxan Vet	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Dānija	Ronaxan Vet	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugāle	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugāle	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Portugāle	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugāle	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doksiciklīns	250 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 250 mg Tablet	Doksiciklīns	250 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 20 mg tablety	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Slovākijas Republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Ronaxan 100 mg tablet	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spānija	Ronaxan 20 mg comprimidos	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spānija	Ronaxan 100 mg comprimidos	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Dānija	Ronaxan vet.	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Dānija	Ronaxan vet.	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Mērķa sugas	Lietošanas veids
Nīderlande	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar Nīderlande	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar Nīderlande	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS Apvienotā Karaliste	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksiciklīns	100 mg	Tabletes	Suņi	Iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS Apvienotā Karaliste	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksiciklīns	20 mg	Tabletes	Kaķi un suņi	Iekšķīgai lietošanai

¹ Apvienotajai Karalistei no 2021. gada 1. janvāra ES tiesību akti attiecas tikai uz Ziemeļīrijas teritoriju (ZI) tiktāl, cik paredzēts Protokolā par Īriju / ZI.

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu
aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā**

Ronaxan un sinonīmisko nosaukumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Ronaxan un tā sinonīmiskie nosaukumi ir tabletes, kas kā aktīvo vielu satur 20 mg, 100 mg vai 250 mg doksiciklīna hīklāta. Doksiciklīns ir otrās paaudzes plaša spektra ciklīns, kas pieder tetraciklīnu grupai. Tas ir aktīvs pret daudziem grampozitīviem un gramnegatīviem patogēniem, tostarp pret pirmās paaudzes tetraciklīniem rezistentiem celmiem.

Vācija 2019. gada 12. augustā saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 34. panta 1. punktu iesniedza Eiropas Zāļu aģentūrai (turpmāk – Aģentūrai) pārvērtēšanas paziņojumu par *Ronaxan* un tā sinonīmiskajiem nosaukumiem. Vācija norādīja uz problēmu, ka ES dalībvalstīs ir pieņemti atšķirīgi lēmumi, radot nesakritības *Ronaxan* un tā sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstos.

Galvenās atšķirības esošajos zāļu aprakstos ir par mērķa sugām, indikācijām un devām.

Veterināro zāļu novērtēšanas komitejai (CVMP) lūdza sniegt atzinumu šajā jautājumā un saskaņot *Ronaxan* un tā sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstos.

2. Pieejamo datu apspriešana

Šī pārvērtēšanas procedūra attiecas uz *Ronaxan* 20 mg, 100 mg un 250 mg tabletēm.

Zāļu apraksta (ZA) 4.1. apakšpunkts. Mērķsugas

Attiecībā uz *Ronaxan* 20 mg tabletēm visas attiecīgās zāles bija atļautas mērķsugai “suņi un kaķi”, bet mērķsugai “suņi” bija nelielas atšķirības formulējumā. Tāpēc mērķsugas “suņi un kaķi” saskaņošanu uzskatīja par pieņemamu.

Attiecībā uz *Ronaxan* 100 mg tabletēm saskaņošana mērķsugai “suņi un kaķi” dažās dalībvalstīs bija mērķsugas “kaķi” paplašināšana. Tā kā *Ronaxan* jau ilgu laiku ir reģistrētas lietošanai kaķiem bez bažām par efektivitātes vai drošuma trūkumu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, arī šo saskaņošanu uzskatīja par pieņemamu.

Ronaxan 250 mg tabletes bija atļautas lietošanai suņiem visās šajā pārvērtēšanā minētajās zālēs, tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) neierosināja nekādus grozījumus, jo šīs zāles jau bija harmonizētas.

Zāļu apraksta 4.2. apakšpunkts. Lietošanas indikācijas, norādot mērķsugas

Elpceļu infekciju indikācija

Ierosinātā indikācija suņiem bija: “*Akūtu un hronisku augšējo elpceļu infekciju un suņu infekcijas slimību kompleksa, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhīta, ārstēšanai, kas saistīts ar Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*”

Ierosinātā indikācija kaķiem bija: “*Akūtu un hronisku augšējo elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhīta, ārstēšanai, kas saistītas ar Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*”

Lai pamatotu ierosināto indikāciju elpceļu infekcijām, RAĪ atsaucās uz minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) datiem par doksiciklīnu mērķa patogēniem, farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) datiem, tostarp jaunu analīzi, kas iekļauta RAĪ eksperta ziņojumā, un klīniskajiem datiem, kas sniegti sākotnējos reģistrācijas apliecību pieteikumos un publicētajā literatūrā.

Dati par uzņēmību tika iegūti no uzraudzības programmām Francijā (*Resapath* ziņojumi)², Vācijā (*BVL* ziņojumi)³ un *Combath II* (*Morrissey et al.*, 2016⁴) un III pētījuma, ko veica *Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA)* grupa, tostarp dati no 12 Eiropas valstīm. Pēdējos datus uzskatīja par vissvarīgākajiem, jo tajos bija iekļauts MIK sadalījums no vairākām valstīm.

Nav noteiktu klīnisko robežvērtību attiecībā uz *Pasteurella spp.* un *Bordetella bronchiseptica* kaķiem un suņiem, bet salīdzinājumā ar Eiropas Antibakteriālās uzņēmības testēšanas komitejas datiem par *Pasteurella multocida* doksiciklīna indikatīvajām epidemioloģiskajām robežvērtībām 1 µg/ml un *Bordetella bronchiseptica* tetraciklīna epidemioloģiskajām robežvērtībām 1 µg/ml iesniegtie MIK izolāti kaķiem un suņiem ar elpošanas slimībām, kas iegūti pēdējo piecu gadu laikā, bija reprezentatīvi savvaļas tipa populācijai (MIK₉₀ kopumā 0,25 µg/ml *Pasteurella spp.* un *P. multocida* un ≤ 1 µg/ml *Bordetella bronchiseptica*). Laika gaitā nenovēroja arī nozīmīgas samazinātas uzņēmības tendences, pamatojoties uz MIK datu salīdzinājumiem no *Combath II* (dati no 2013. gada līdz 2014. gadam) un *Combath III* (dati no 2017. gada līdz 2018. gadam), ikgadējiem *Resapath* ziņojumiem no 2013. gada līdz 2018. gadam² un *BVL* ziņojumiem no 2006./2007. gada līdz 2018. gadam.

Saskaņā ar RAĪ sniegto jauno FK/FD analīzi ieteicamā deva ļautu ārstēt mērķa baktērijas, kuru MIK ir < 0,03 µg/ml kaķiem un < 0,125 µg/ml suņiem. Izmantojot šīs robežvērtības, ārstēšanas efektivitāte ir tikai daļēja pret mērķa patogēniem suņiem (68 % no *B. bronchiseptica* un 82 % no *Pasteurella spp.* no suņiem ar elpceļu infekcijām, kuru MIK ir < 0,125 µg/ml *Combath III* datos), bet nav atbalstīta kaķiem (*Pasteurella spp.* izolāts no kaķiem ar elpceļu infekcijām, kuru MIK ir < 0,03 µg/ml *Combath III* datos). Uzskatīja, ka tas rada zināmas bažas, bet tika arī atzīts, ka var būt dažas specifiskas elpceļu īpašības, kas nav ņemtas vērā FK/FD analīzē, piemēram, potenciāli augstākas zāļu koncentrācijas epitēlija apvalka šķidrumā, jo tas ir indicēts tetraciklīnu klases reprezentatīvajam tigeiciklīnam cilvēkiem (*Rodvold et al.*, 2017)⁵.

Klīniskie pētījumi, ko veica ar *Ronaxan* kā daļu no sākotnējiem reģistrācijas apliecību pieteikumiem un kas attiecas uz elpceļu indikāciju, ietvēra 14 nekontrolētus pētījumus, kas veikti 1984. gadā un 1985. gadā, iesaistot 31 suni un 101 kaķi, kurus uzskata par ambulatoriem pacientiem dažādu specializēto klīnicistu praksē vai Nantes un Tulūzas Valsts veterinārijas skolās, kā arī vienu salīdzinošu pētījumu, kurā kaķus un suņus ārstēja ar *Ronaxan* vai amoksicilīnu. Dzīvniekus ārstēja ar dienas devu 10 mg uz kg ķermeņa masas no 3 līdz 30 dienām. Tika ziņots par kopumā 85 % izārstēšanas gadījumu, ievērojamu uzlabojumu 13 % un 2 % neefektivitātes gadījumā. Tomēr šajos pētījumos panākto efektivitāti uzskatīja par ierobežotu pētījuma plānojuma nepilnību dēļ (t. i., kontroles grupas trūkums, nepietiekami aprakstīta pētījuma dzīvnieku iekļaušana/izslēgšana un efektivitātes mērķa kritēriji, bakterioloģiskās diagnozes trūkums un nevienāds ārstēšanas ilgums).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RAĪ arī atsaucās uz publicēto literatūru^{6,7,8,9,10,11}. Nevienā no sešām minētajām atsaucēm nebija iekļauti klīniskās efektivitātes dati, ko uzskatīja par nozīmīgiem ierosinātajai indikācijai. Tomēr atzina, ka iesniegtajā literatūrā ir atbalstīta tetraciklīnu lietošana elpceļu slimību ārstēšanai suņiem un kaķiem. To apstiprināja arī Starptautiskā Lolojumdzīvnieku infekcijas slimību biedrība (*ISCAID*), kas iesaka lietot doksiciklīnu (ierosinātajā devā 10 mg uz kg ķermeņa masas) kā pirmās izvēles terapiju akūtas un hroniskas bakteriālas augšējo elpceļu infekcijas ārstēšanai kaķiem un suņiem (*Lappin et al.*, 2017)¹².

Lai gan sniegtos datus par efektivitāti vērtēja kā ierobežotus, *CVMP* uzskatīja, ka, veicot pārvērtēšanu saskaņā ar 34. pantu, indikāciju var saglabāt, pamatojoties uz vispārārstītu lietošanu un pierādījumu trūkumu par risku, piemēram, nav jaunas farmakovigilances informācijas par iespējamu gaidāmās efektivitātes trūkumu. Pamatojoties uz farmakovigilances datiem par laiku no 1999. gada 1. janvāra līdz 2020. gada 31. oktobrim, *Ronaxan* ir reģistrētas elpceļu infekciju ārstēšanai kaķiem un suņiem visās dalībvalstīs, kur *Ronaxan* ir reģistrētas ar ziņoto gaidāmās efektivitātes iespējamo trūkumu globālā mērogā 0,02 no 10 000 ārstētajiem dzīvniekiem. Turklāt atzina, ka starptautiskās vadlīnijās par pretmikrobu līdzekļu lietošanu kā pirmās izvēles terapiju elpceļu infekciju ārstēšanai suņiem un kaķiem ir ieteikta doksiciklīna lietošana ieteicamajā devā (*Lappin et al.*, 2017)¹². Pamatojoties uz to, secināja, ka elpceļu infekciju ārstēšanas indikācija abām mērķsugām ir pieņemama.

Tomēr RAĪ ierosināto harmonizēto indikāciju neuzskatīja par pilnībā atbilstošu šādu iemeslu dēļ.

Nevienā valsts apstiprinātajā zāļu aprakstā netika iekļauta indikācija ne suņu infekcijas elpceļu slimību kompleksam (*CIRDC*), ne bronhītam. Šos papildinājumus nevarēja pieņemt, jo pārvērtēšanas mērķis saskaņā ar 34. pantu ir saskaņot atšķirības zāļu informācijā dažādās dalībvalstīs, tāpēc nav iespējams pievienot jaunas indikācijas, kas iepriekš nav reģistrētas nevienā dalībvalstī.

Ierosinātā harmonizētā indikācija ietvēra akūtas un hroniskas augšējo elpceļu infekcijas. Tā kā vairumā nacionāli reģistrēto zāļu aprakstu netika nošķirtas akūtas un hroniskas infekcijas, priekšlikumu paplašināt indikāciju, lai konkrēti noteiktu akūtas un hroniskas elpceļu infekcijas, neuzskatīja par piemērotu.

Tā kā tika ierosināta indikācija pret *Pasteurella* spp., atsevišķu indikāciju pret *P. multocida* neuzskatīja par nepieciešamu.

Ierosināto apakšējo elpceļu infekciju dzēšanu uzskatīja par apšaubāmu, jo elpceļu infekciju ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem bieži ir indicēta tikai tad, kad infekcija ietekmē apakšējos elpceļus.

Pamatojoties uz iepriekšminēto, *CVMP* harmonizētajā zāļu aprakstā vienojās par šādu indikāciju abām mērķsugām: "*Pret doksiciklīnu uzņēmīgu Bordetella bronchiseptica un Pasteurella spp. izraisītu elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai.*"

Ādas infekciju indikācija

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.

Ierosinātā indikācija suņiem bija: "Akūtu un subakūtu virspusēju ādas infekciju, tostarp ar *Staphylococcus* spp. saistīta *strutaina dermatīta* ārstēšanai."

Ierosinātā indikācija kaķiem bija: "Akūtu un subakūtu virspusēju ādas infekciju, tostarp ar *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp. saistīta *strutaina dermatīta* ārstēšanai."

Lai pamatotu ierosinātās ādas infekciju indikācijas, RAĪ atsaucās uz MIK datiem par doksiciklīna lietošanu mērķa patogēnu noteikšanai, FK/FD datiem un klīniskajiem datiem, kas sniegti sākotnējos reģistrācijas apliecību pieteikumos un publicētajā literatūrā.

Uzņēmības datus iesniedza galvenokārt no CEESA grupas veiktā pētījuma *Combath III*, kurā bija iekļauti dati no 12 Eiropas valstīm, kā arī no Francijas uzraudzības programmām (*Resapath* ziņojumi 2013.–2018. gadā)².

Attiecībā uz stafilokokiem suņiem Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (CLSI) noteica šādas klīniskās robežvērtības doksiciklīna iedarbībai uz ādas un mīksto audu infekcijām, ko izraisa *Staphylococcus pseudintermedius*: $\leq 0,125$ µg/ml jutīgiem, 0,25 vidēji jutīgiem un $\geq 0,5$ rezistentiem. Pamatojoties uz šīm robežvērtībām, par rezistentiem uzskatīja 40,5 % *S. intermedius* grupas izolātu, kas tika uzrādīti pētījumā *Combath III* (n=440). Augsto rezistences līmeni apstiprināja arī publicētie dati no Francijas (*Ganiere et al.*, 2005)¹³ un Dānijas (*Maaland et al.*, 2013)¹⁴, norādot, ka *S. pseudintermedius* suņu rezistences proporcija ir attiecīgi 46 % (kopējais n=50) un aptuveni 40 % (kopējais n=93) (dati balstīti uz izolātiem, kas savākti laikposmā no 2002. gada līdz 2012. gadam). Saskaņā ar *Resapath* datiem par suņu ādas un mīksto audu infekcijām *S. pseudintermedius* to celmu proporcija, kas klasificēti kā jutīgi, samazinājās no 90 % (n=58) 2017. gadā līdz 60 % (n=62) 2018. gadā.

Kaķiem *P. multocida* un *Pasteurella* spp. MIK ādas infekciju gadījumā bija līdzīgas tām, par kādām ziņots elpceļu infekciju gadījumā (MIK₅₀ = 0,12 µg/ml un MIK₉₀ = 0,25 µg/ml). Ziņots, ka stafilokoku MIK₅₀ un MIK₉₀ bija 0,06 µg/ml un 0,5 µg/ml *S. aureus* (n=48), 0,06 µg/ml un 0,25 µg/ml *S. felis* (n=33) un koagulāzes negatīvu stafilokoku (n=44) un 0,06 µg/ml un 4 µg/ml *S. intermedius* grupai (n=24). Kaķiem robežvērtības nav pieejamas, bet, pamatojoties uz iesniegto FK/FD analīzi, ieteicamā deva ļautu ārstēt mērķa baktērijas, kas kaķiem uzrāda MIK < 0,03 µg/ml. Izmantojot šo robežvērtību, ārstēšanas efektivitāte kaķiem netika atbalstīta.

Klīniskajos pētījumos, ko veica kā daļu no *Ronaxan* pirmreizējās reģistrācijas apliecības pieteikuma, iesaistīja 43 suņus, kuriem ārstēja piodermu vai "pseudopiodermu", un 22 suņus un 10 kaķus, kuriem ārstēja abscesus, fistulas vai inficētas brūces. Ārstēšanas ilgums bija no 5 dienām līdz 20 dienām. Atbildes reakcija bija 56 % piodermas gadījumā un 69 % abscesu, fistulu vai inficētu brūču gadījumā. Šajos pētījumos iegūto ierosināto indikāciju datus par efektivitāti uzskatīja par ļoti ierobežotiem pētījuma plānojuma nepilnību dēļ (kontroles grupas trūkums, nepietiekami aprakstīta pētījuma dzīvnieku iekļaušana/izslēgšana un efektivitātes mērķparametri, bakterioloģiskās diagnozes trūkums un nevienāds ārstēšanas ilgums). Turklāt netika iekļauti kaķi ar piodermu un uzskatīja, ka atbildes reakcija uz suņu piodermas ārstēšanu ir zema.

RAĪ arī atsaucās uz publicēto literatūru, bet nevienā no četrām minētajām atsaucēm nebija uzrādīti klīniskās efektivitātes dati, kas ir būtiski ierosinātajai indikācijai. Tika arī norādīts, ka *ISCAID* vadlīnijās par virspusēju bakteriālo folikulītu suņiem (*Hillier et al.*, 2014)¹⁵ nav ieteikts lietot

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

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

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.

doksiciklīnu kā pirmās izvēles terapiju, bet kā otrās izvēles ārstēšanas iespēju. Turklāt iepriekš minētajās vadlīnijās ieteiktais terapijas ilgums suņu virsējās piodermas ārstēšanai ir ievērojami ilgāks nekā *Ronaxan* ieteiktais ilgums ādas infekciju ārstēšanai (t. i., 21 diena salīdzinājumā ar 5–10 dienām).

Lielākajā daļā dalībvalstu, kurās šīs zāles ir reģistrētas, *Ronaxan* nebija reģistrētas ādas infekciju ārstēšanai. Attiecībā uz suņiem uzņēmības dati liecināja, ka doksiciklīna rezistence galvenajā mērķa patogēnā ir bieži sastopama (40,5 % *S. pseudintermedius* grupai) un plaši izplatīta Eiropā. Trūka klīnisko datu, lai pamatotu efektivitāti ierosinātajai lietošanas indikācijai, turklāt nebija skaidrs, vai apstiprinātais ārstēšanas ilgums būtu pietiekams. Attiecībā uz kaķiem piedāvātā ādas indikācija netika pamatota ar iesniegtajiem FK/FD datiem un trūka klīnisko datu par ierosināto indikāciju. Uzskatīja, ka *Ronaxan* efektivitāte ierosinātajā dozēšanas režīmā ieteiktajai indikācijai suņiem un kaķiem nav pietiekami pamatota, ko uzskatīja par īpašu bažu iemeslu saistībā ar pretmikrobu līdzekļu lietošanu, ņemot vērā rezistences attīstības risku. Pamatojoties uz to, *CVMP* uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība ierosinātajām ādas indikācijām suņiem un kaķiem ir negatīva un šīs indikācijas ir jāsvītro.

Ērlihiozes indikācija

Vairākās dalībvalstīs bija atļauta ar *Ehrlichia canis* saistītas vektoru pārnēsātas slimības ārstēšana, un tās apstiprinājums tika pamatots ar literatūras datiem.

Lai pamatotu indikāciju ar *E. canis* saistītu vektoru pārnēsātu slimību ārstēšanai suņiem, RAĪ atsaucās uz datiem par efektivitāti no publicētās literatūras, tostarp gan par eksperimentālām, gan dabiskām infekcijām. Bija pieejami astoņi ziņojumi par suņiem, kas eksperimentāli inficēti ar *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Grupu lielums kopumā bija neliels, un dažādos pētījumos ārstēšanas grafiki bija atšķirīgi. Tikai divos ziņojumos tika izmantotas ieteiktās devas ārstēšanai ar doksiciklīnu. Šajos divos pētījumos tika izārstēti attiecīgi 8 no 10 suņiem un 4 no 5 suņiem (pārbaudot ar negatīvu polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) analīzi). Pārējos pētījumos doksiciklīnu ievadīja mazākās devās vai sadalīja divās dienas devās, vai samazināja ārstēšanas ilgumu. Šajos eksperimentālajos pētījumos neiekļāva kontroles grupas.

Pētījuma plānojuma un ziņošanas nepilnību dēļ šos eksperimentālos pētījumus uzskatīja par atbalstošiem tikai attiecībā uz ierosināto indikāciju ar *E. canis* saistītu vektoru pārnēsātu slimību ārstēšanai suņiem. Tomēr suņu stāvoklis ar klīniskām suņu monocitārās ērlihiozes (*CME*) pazīmēm šajos eksperimentālajos pētījumos šķietami klīniski uzlabojās dažu dienu laikā pēc ārstēšanas ar doksiciklīnu uzsākšanas.

Tika iesniegti četri ziņojumi par pētījumiem ar dabiski inficētiem suņiem. Vienā no šiem pētījumiem (*Breitschwerdt et al.*, (1998b)²⁴) ārstējot ar doksiciklīnu, šķiet, izārstēja četrus ar *E. canis* inficētus

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.

suņus (ko apstiprina negatīva PĶR). Tomēr vienam sunim pēc 6 mēnešiem atkal bija pozitīvs PĶR rezultāts, un atkārtotu infekciju nevarēja izslēgt. Šajā pētījumā suņiem, šķiet, bija klīniska atbildes reakcija uz ārstēšanu.

Citā pētījumā (Sainz *et al.*, 2000)²⁵ diagnozi noteica, pamatojoties uz seroloģiju, ko uzskatīja par šā pētījuma nepilnību, jo diagnoze netika apstiprināta ar PĶR, un ir zināms, ka *Ehrlichia spp.* uzrāda krustenisku reaktivitāti seroloģijā, tāpēc nevar izslēgt infekciju ar sugām, kas nav *E. canis*. Ar doksiciklīnu ieteiktajā devā ārstēja 32 no 93 iekļautajiem suņiem. Suņiem ar nespecifiskām pazīmēm stāvoklis parasti uzlabojās īsā laika posmā (t. i., 1–2 dienās), un trombocītu skaits atgriezās normas robežās. Netika sniegti dati par *E. canis* klirensu.

Trešajā pētījumā (Van der Krogt, 2010)²⁶ bija iekļauti 50 suņi ar iespējamu *E. canis* infekciju no Kirasao salas. Diagnozi noteica, pamatojoties uz klīniskām pazīmēm, hematoloģiju un/vai ātru imūnglobulīna G antivielu testu. Tādējādi ne visos iekļautajos gadījumos tika apstiprināta infekcija ar *E. canis*. Suņus ārstēja ar doksiciklīnu (5–10 mg uz kg ķermeņa masas dienā) vienu līdz trīs nedēļas. No šā pētījuma nevarēja izdarīt noteiktus secinājumus, jo nebija skaidrības par diagnozes noteikšanu un ārstēšanas ilgumu saistībā ar iznākumu (apsekošanas analīzēm bija pieejams ļoti maz suņu).

Ceturtajā ziņojumā (Villaescusa *et al.*, 2015)²⁷ bija iekļauti 20 suņi ar *CME*, dabiski inficēti ar *E. canis*. Diagnozes pamatā bija klīniskās pazīmes un seroloģija vai PĶR. Suņus ārstēja atbilstoši ieteiktajai devai, un lielākā daļa ārstēto suņu klīniski atveseļojās.

Kopumā RAĪ citētie literatūras dati sniedza ierobežotu atbalstu ierosinātajai *E. canis* indikācijai suņiem. Trūka nozīmīgu datu par uzņēmību, un nebija pieejami kontrolēti klīniskie pētījumi, kas pamatotu šo indikāciju. Bija pieejamas dažas gadījumu sērijas, kas šķietami norāda uz klīnisku uzlabošanos suņiem ar akūtu vai subklīnisku *CME*, ko ārstē ar doksiciklīnu ierosinātajā devā. Tomēr *CVMP* atzina, ka *Ronaxan* ir indicētas *E. canis* infekciju ārstēšanai vairākās dalībvalstīs bez jebkādam bažām par ziņoto efektivitātes trūkumu. Tāpēc *CVMP* secināja, ka harmonizētā zāļu apraksta indikācija suņu ērlihiozes ārstēšanai, ko izraisa *Ehrlichia canis*, ir pieņemama.

Lai pamatotu ar *E. canis* saistīto pārnēsātāju slimību ārstēšanas indikāciju kaķiem, RAĪ atsaucās uz efektivitātes datiem no publicētās literatūras, kurā bija septiņi ziņojumi^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Trīs no ziņojumiem bija gadījumu pētījumi vai nelielas gadījumu sērijas, kurās bija iesaistīti kaķi ar *Anaplasma phagocytophilum* izraisītu granulocitāro ērlihiozi, tāpēc tos neuzskatīja par būtiskiem. Divi no šiem ziņojumiem bija pārskata dokumenti, un tajos nebija datu par RAĪ. Divos ziņojumos tika atbalstīta ierosinātā indikācija.

Beaufils publikācijā (1999)²⁸ ir aprakstīts pētījums, kurā iekļauti 11 kaķi ar *E. canis* klīniskām pazīmēm un pozitīvu seroloģiju. Septiņus kaķus ārstēja ar doksiciklīnu. Kaķi tika klīniski izārstēti

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

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

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

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 Bjöersdorff *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.

pēc dažām ārstēšanas dienām. Zināms, ka ar imūnfluorescences un imūnfermentatīvās analīzes (ELISA) metodi var noteikt antivielas pret riketsiju infekcijām, bet *E. canis* var krusteniski reaģēt ar citām *Ehrlichia* sugām. Lai apstiprinātu gadījumus, šajā pētījumā netika izmantota PQR, ko uzskata par nepilnību.

Breitschwerdt et al. (2002)²⁹ publikācijā bija iekļauti 3 kaķi, kas bija dabiski inficēti ar *E. canis* (Amerikas Savienoto Valstu celmiem) un ārstēti ar doksiciklīnu. Visi kaķi bija negatīvi pret *E. canis* specifiskām antivielām, bet inficēšanās ar *E. canis* līdzīgu organismu tika apstiprināta ar PQR. Kaķus ārstēja ar doksiciklīnu lielākās devās, nekā pašlaik ierosināts. Visi kaķi vienlaikus saņēma citas zāles, tostarp prednizolonu, kas var ietekmēt rezultātus. Kaķu klīniskais stāvoklis uzlabojās dažu dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas.

RAĪ iesniegtie dati ļoti ierobežoti atbalstīja ierosināto indikāciju *E. canis* infekcijas ārstēšanai kaķiem. Lai pamatotu devu un efektivitāti, nebija pieejami farmakokinētiskie vai attiecīgie farmakodinamiskie dati, kā arī nebija pieejami kontrolēti klīniskie pētījumi, lai pamatotu indikāciju, kas balstījās uz ļoti nedaudziem gadījumu ziņojumiem. Tikai vienā ziņojumā, kas ietver 11 kaķus, dati ir iegūti no Eiropas, un diagnoze šajos gadījumos ir noteikta tikai ar seroloģiju, tāpēc nevar izslēgt krustenisku reakciju ar citām *Ehrlichia spp.* Bakterioloģiskā izārstēšanās pēc ārstēšanas nav skaidra, bet domājams, ka tā nav pilnīga visiem ārstētajiem kaķiem. Ņemot vērā šos trūkumus, CVMP secināja, ka kaķu ērlīozes indikācija ir jāsvītro.

Zāļu apraksta 4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas

RAĪ ieteica kontrindikāciju sarakstu (paaugstināta jutība, nieru vai aknu mazspēja, ar vemšanu vai disfāģiju saistītas slimības, zināma fotosensitivitāte, lietošana kucēniem un kaķēniem pirms zobu emaljas veidošanās), kas visas bija iekļautas apstiprinātajos zāļu aprakstos. CVMP secināja, ka kontrindikāciju saraksts ir uzskatāms par pieņemamu ar nelielām korekcijām atbilstoši jaunākajai QRD veidnei.

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi par katru mērķsugu

RAĪ ierosināja harmonizētajā zāļu aprakstā īpašu brīdinājumu par *E. canis* ārstēšanu, tostarp paziņojumu par nepieciešamību ārstēt smagu vai hronisku ērlīozu ilgāk nekā 28 dienas. Teksts tika atvasināts no dažādām iepriekš apstiprinātu zāļu aprakstu iedaļām, un CVMP to pieņēma ar nelielām izmaiņām.

Zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā.

Ieteikumu lietot tabletes kopā ar uzturu, lai izvairītos no vemšanas, kā ieteicis RAĪ, uzskatīja par pieņemamu, un tas jau ir iekļauts zāļu aprakstos lielākajā daļā dalībvalstu.

Apgalvojumu, ka tetraciklīnu lietošana zobu attīstības laikā var izraisīt zobu krāsas izmaiņas, uzskatīja par pieņemamu.

Brīdinājumi par antimikrobiālo rezistenci tika ieviesti saskaņā ar ieteikumiem CVMP vadlīnijās par pretmikrobu vielas saturošu veterināro zāļu aprakstiem (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

RAĪ piedāvātais teksts par "*Īpašiem piesardzības pasākumiem, kas jāievēro personai, kura ievada veterinārās zāles dzīvniekiem*" tika pārskatīts saskaņā ar CVMP vadlīnijām par veterināro zāļu lietotāju drošību un jaunāko QRD veidni, iekļaujot arī informāciju par vispārējās sensibilizācijas risku un informāciju par iespējamām blakusparādībām saistībā ar nejaušu norīšanu.

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

Zāļu apraksta 4.6. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības (biežums un nopietnība)

Tika iekļautas attiecīgās nevēlamās blakusparādības, kas norādītas valstu reģistrētajos zāļu aprakstos. Pamatojoties uz pēcreģistrācijas farmakovigilances datiem, kuņģa-zarnu trakta blakusparādību gadījumā konstatētais biežums tika pieņemts kā "ļoti reti". Tā kā nav stabilu klīnisko pētījumu datu, CVMP secināja, ka, ņemot vērā zāļu plašo lietošanu kopš to reģistrācijas, reprezentatīvs biežums, domājams, būs pieejams no farmakovigilances datiem.

Zāļu apraksta 4.7. apakšpunkts. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

RAĪ ieteica nerekomendēt *Ronaxan* lietošanu grūsnības laikā un saskaņā ar iepriekš apstiprinātajiem zāļu aprakstiem, un CVMP šo priekšlikumu atbalstīja.

Zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts. Mijiedarbība

Attiecībā uz mijiedarbību ar pretepilepsijas zālēm tika ieteikts iekļaut karbamazepīnu papildus barbiturātiem un fenitoīnam. Turklāt tika atzīmēts, ka dažās dalībvalstīs zāļu aprakstā tika iekļauts brīdinājums, ka doksiciklīns var pastiprināt prettrombu līdzekļu iedarbību, jo tetraciklīni nomāc protrombīna plazmas aktivitāti. Turklāt, kā norādīts zāļu aprakstos vairākās dalībvalstīs, tika ieteikts iekļaut vispārēju paziņojumu, ka multivitamīni (piemēram, kalcijs, magnijs, alumīnijs un dzelzs) samazina doksiciklīna absorbciju.

Lai gan nav sniegta zinātniskā literatūra, kas pamatotu iepriekš minētos formulējumus, aprakstītā mijiedarbība ir labi zināma veterinārajā praksē. Tādēļ CVMP ieteica saglabāt šo informāciju harmonizētajā zāļu aprakstā.

Zāļu apraksta 4.9. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids

Attiecībā uz devu režīmu priekšlikums visām indikācijām suņiem un kaķiem bija 10 mg uz kg ķermeņa masas dienā. Ierosinātais ārstēšanas ilgums bija 7 dienas akūtām elpceļu infekcijām, 10 dienas hroniskām elpceļu infekcijām, 21 diena ādas infekcijām un 28 dienas ērlihiozei.

Lai pamatotu piedāvāto devu, RAĪ atsaucās uz doksiciklīna FK/FD īpašībām, kas norādītas sākotnējos reģistrācijas apliecību pieteikumos, jaunu FK/FD analīzi, kā arī publicēto literatūru.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka jaunajā FK/FD analīzē, pamatojoties uz devu 10 mg uz kg ķermeņa masas dienā, pierādīja, ka MIK – 0,125 µg/ml suņiem un 0,03 µg/ml kaķiem – nodrošina mērķa sasniegšanas varbūtību vismaz 90 % apmērā.

Attiecībā uz suņiem FK/FD analīze sniedza zināmu pamatojumu devas 10 mg uz kg ķermeņa masas efektivitātei, lai gan bija norādes, ka būtu vēlama lielāka deva, jo robežvērtība 0,125 µg/ml neattiecas uz visu mērķa patogēnu savvaļas tipa populāciju. Tomēr tika norādīts, ka tas attiecas arī uz lielāko devu 20 mg uz kg ķermeņa masas, kas bija atļauta divās dalībvalstīs. Kaķiem FK/FD analīzē netika atbalstīta deva 10 mg uz kg ķermeņa masas, jo kaķiem, salīdzinot ar suņiem, bija lielāka olbaltumvielu saistīšanās. Turklāt ar devu 20 mg uz kg ķermeņa masas lielākajai daļai mērķa patogēnu MIK pārsniedz FK/FD robežvērtību (0,06 µg/ml devai 20 mg/kg).

Sākotnējos reģistrācijas apliecību pieteikumos nebija pieejami klīniskie devu raksturošanas pētījumi. Devu 10 mg uz kg ķermeņa masas dienā izmantoja sākotnējos klīniskajos pētījumos elpceļu un ādas infekciju ārstēšanai, bet šajos pētījumos nevarēja izdarīt pārliecinošus secinājumus par efektivitāti pētījuma plānojuma trūkumu dēļ. Tomēr zināmu pamatojumu devai 10 mg uz kg ķermeņa masas dienā varēja iegūt ar gadījumu sērijām, kas tika iesniegtas, lai pamatotu efektivitāti pret suņu ērlihiozi. Turklāt tika arī norādīts, ka starptautiskajās vienprātības pamatnostādņēs par elpceļu infekciju ārstēšanu tiek rekomendēta deva 10 mg uz kg ķermeņa masas dienā (*Lappin et al.*, 2017)¹².

Rezumējot FK/FD analīze sniedza zināmu pamatojumu devai 10 mg uz kg ķermeņa masas dienā suņiem, bet ne kaķiem. Devas palielināšana līdz 20 mg uz kg ķermeņa masas būtiski nepalielinātu to baktēriju izolātu proporciju, kas tiek uzskatīti par "uzņēmīgiem" pret doksiciklīnu suņiem un kaķiem, un pastāv risks, ka palielināta deva var samazināt kuņģa-zarnu trakta panesību pret šīm zālēm (Savadelis et al., 2018)³⁵. Pamatojoties uz to un faktu, ka 10 mg deva uz kg ķermeņa masas dienā bija reģistrēta lielākajā daļā dalībvalstu, kur to jau daudzus gadus lietoja suņiem un kaķiem, neraizējoties par efektivitātes trūkumu, CVMP secināja, ka var pieņemt 10 mg devu uz kg ķermeņa masas elpceļu infekciju ārstēšanai suņiem un kaķiem un ērlīhiozes ārstēšanai suņiem.

Attiecībā uz terapijas ilgumu neuzskatīja par piemērotu paplašināt elpceļu indikāciju, lai konkrēti noteiktu akūtas un hroniskas elpceļu infekcijas, tāpēc CVMP secināja, ka nav pieņemami atsevišķi devu ieteikumi akūtām un hroniskām infekcijām. Pamatojoties uz pašlaik apstiprinātajiem ārstēšanas ilgumiem, CVMP secināja, ka elpceļu infekciju ārstēšanas ilgums suņiem un kaķiem ir jānosaka 5–10 dienas. Šāds ārstēšanas ilgums ļautu arī veterinārārstam izdarīt klīnisku vērtējumu, nenosakot ilgāku ārstēšanas ilgumu, nekā tas varētu būt nepieciešams.

Attiecībā uz ādas infekcijām RAĪ ierosināja ārstēšanas ilgumu 21 dienu, atsaucoties uz ISCAID (Hillier et al., 2014)¹⁵ ieteikumiem. Tas bija jauns ārstēšanas ilgums, kas nebija iekļauts nevienā no pašlaik apstiprinātajiem zāļu aprakstiem, tāpēc šajā procedūrā to nevarēja pieņemt. Tomēr CVMP secināja, ka ieguvumu un riska attiecība ādas infekciju indikācijā kaķiem un suņiem ir negatīva un zāļu aprakstā nav jānorāda atsauces uz šo indikāciju.

CVMP uzskatīja par pieņemamu *E. canis* ārstēšanai suņiem ierosināto 28 dienu ārstēšanas ilgumu, kas iepriekš bija apstiprināts vairākās dalībvalstīs. Lai gan iesniegtajos klīniskajos datos varēja konstatēt trūkumus, CVMP secināja, ka no iesniegtajiem pētījumiem var izsecināt pamatojumu šim ārstēšanas ilgumam.

Zāļu apraksta 4.10. apakšpunkts. Pārdozēšana

RAĪ ieteiktais teksts zāļu apraksta 4.10. apakšpunktam harmonizētajā *Ronaxan* tablešu zāļu aprakstā tika apvienots no zāļu aprakstiem visās dalībvalstīs, kurās *Ronaxan* ir reģistrētas. Datus ieguva no mērķa dzīvnieku drošuma pētījumiem, kas iekļauti sākotnējos reģistrācijas apliecību pieteikumos. CVMP uzskatīja, ka formulējums ir pieņemams, veicot nelielus grozījumus.

Zāļu apraksta 5.1. apakšpunkts. Farmakodinamiskās īpašības

Ierosinātais teksts šajā apakšpunktā tika atjaunināts saskaņā ar CVMP vadlīnijām par pretmikrobu vielas saturošu veterināro zāļu aprakstiem (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Tika iekļauta attiecīga informācija par iegūto rezistences un mērķa baktēriju uzņēmības datu molekulāro ģenētiku. CVMP secināja, ka ierosinātais teksts ir pieņemams ar grozījumiem (t. i., pievienojot informāciju par to, kad tika vākti dati par uzņēmību, dzēšot uzņēmības datus par mērķa patogēniem, kas vairs nav iekļauti indikācijās, svītrojot paziņojumu, ka līdzrezistence nav konstatēta, un dzēšot atsauci uz FK/FD robežvērtību, jo šo informāciju zāļu parakstītājam uzskatīja par grūti interpretējamu).

Zāļu apraksta 5.2. apakšpunkts. Farmakokinētika

CVMP secināja, ka RAĪ piedāvātais teksts šajā apakšpunktā attiecībā uz absorbciju, izplatīšanos un elimināciju ar grozījumiem ir uzskatāms par pieņemamu.

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

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Šis ieguvumu un riska novērtējums ir veikts Direktīvas 2001/82/EK 34. panta kontekstā ar mērķi saskaņot ES veterināro zāļu *Ronaxan* un tā sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrācijas nosacījumus. Pārvērtēšanas rezultātā pilnībā tiks harmonizēta zāļu informācija. Šajā novērtējumā galvenā uzmanība tiek pievērsta jautājumam par harmonizēšanu, kas var mainīt ieguvumu un riska attiecību.

Ronaxan ir tabletes, kas kā aktīvo vielu satur 20 mg, 100 mg vai 250 mg doksiciklīna hiklāta. Doksiciklīns pieder tetraciklīnu grupai un ir aktīvs pret daudziem grampozitīviem un gramnegatīviem patogēniem.

Ieguvumu novērtējums

Pamatojoties uz sniegtajiem datiem, var pamatot tālāk norādītās *Ronaxan* indikācijas.

Suņiem:

Pret doksiciklīnu uzņēmīgu *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella spp.* izraisītu elpceļu, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai.

Ehrlichia canis izraisītās suņu ērlīhiozes ārstēšanai.

Kaķiem:

Pret doksiciklīnu uzņēmīgu *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella spp.* izraisītu elpceļu, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai.

Lai pamatotu elpceļu infekciju ārstēšanas indikāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza *in vitro* uzņēmības datu, farmakokinētikas datu, farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšanas pieejas, klīniskās efektivitātes datu no sākotnējā *Ronaxan* reģistrācijas apliecības pieteikuma un literatūras pamatojumu kombināciju.

Ērlīhiozes ārstēšanas indikāciju suņiem pamatoja ar publicētajiem efektivitātes datiem.

Dozēšanas shēmu pamatoja ar FK/FD pieeju, ietverot atjauninātus mērķa baktēriju uzņēmības datus un/vai pamatojumus no literatūras.

Riska novērtējums

Ieteiktie devu režīmi nav palielināti vairāk, kā jau apstiprināts, un indikācijas nav paplašinātas attiecībā uz tām, kas jau reģistrētas. Tāpēc mērķa dzīvnieku drošuma, vides riska un lietotāju drošības novērtējums neradīja jaunus jautājumus.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Harmonizētajā *Ronaxan* zāļu aprakstā ir ietverta informācija, kas nepieciešama, lai garantētu šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu dzīvnieku mērķsugām.

Tiek uzskatīts, ka zāļu aprakstā iekļautie brīdinājumi un piesardzības pasākumi ir atbilstoši, lai garantētu zāļu drošumu mērķa dzīvniekiem un lietotājiem.

Piesardzības pasākumi, lietojot zāles dzīvniekiem, ir papildināti, lai ņemtu vērā pašreizējos ieteikumus par piesardzības pasākumiem saistībā ar mikrobu rezistences risku. Turklāt informācija par mērķa baktēriju rezistenci un uzņēmību ir atjaunināta saskaņā ar CVMP vadlīnijām par pretmikrobu vielas saturošu veterināro zāļu aprakstiem (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Zāļu apraksta 4.6. apakšpunktā tika iekļauts paziņojums, ka tetraciklīnu lietošana zobu attīstības laikā var izraisīt zobu atkrāsošanos, un zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā ir noteikta kontrindikācija nelietot šīs zāles kucēniem un kaķēniem pirms zobu emaljas veidošanās pabeigšanas.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Ir iesniegti dati, kas apliecina *Ronaxan* efektivitāti elpceļu infekciju ārstēšanai suņiem un kaķiem un ērlihiozes ārstēšanai suņiem. Mērķa patogēnu rezistences situācija, kas norādīta elpošanas orgānu indikācijai, tika uzskatīta par labvēlīgu.

Nav iesniegti dati, kas varētu radīt šaubas, vai mērķa dzīvnieki labi panes *Ronaxan* un, lietojot atbilstoši ieteikumiem, rada risku lietotājiem un videi. Zāļu aprakstā tika iekļauti attiecīgi piesardzības pasākumi.

Ņemot vērā pārvērtēšanas pamatojumu un RAĪ iesniegtos datus, CVMP secināja, ka zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- CVMP uzskatīja, ka pārvērtēšanas nolūks bija zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju harmonizēšana;
- CVMP pārskatīja reģistrācijas apliecību īpašnieku ierosināto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju un ņēma vērā vispārējos iesniegtos datus;

CVMP ieteica mainīt *Ronaxan* un tā sinonīmisko nosaukumu reģistrācijas apliecības, kā norādīts I pielikumā, par ko III pielikumā ir sniegts zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija.

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 20 mg tabletes suņiem un kaķiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur:

Aktīvā viela:

Doksiciklīns (doksiciklīna hiklāta veidā) 20 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, bikonveksas, apaļas formas tabletes ar dalījuma līniju.

Tabletes var sadalīt divās vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Mērķa sugas

Suņi un kaķi.

4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Suņi

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

Suņu ērlīhiozes ārstēšanai, ko izraisījušas *Ehrlichia canis*.

Kaķi

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

4.3. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot dzīvniekiem ar nieru vai aknu mazspēju.

Nelietot dzīvniekiem ar slimībām, kas saistītas ar vemšanu vai disfāģiju (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

Nelietot dzīvniekiem, kuriem ir konstatēta jutība pret gaismu (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

Nelietot kucēniem un kaķēniem, pirms līdz galam nav izveidojusies zobu emalja.

4.4. Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Ehrlichia canis infekcija: ārstēšana jāuzsāk klīnisko pazīmju rašanās brīdī. Pilnīga patogēna iznīcināšana ne vienmēr tiek panākta, bet 28 dienu ārstēšana parasti rada klīnisko pazīmju un baktēriju koncentrācijas samazināšanos. Īpaši smagas vai hroniskas ērlīhiozes gadījumā var būt vajadzīgs ilgāks

ārstēšanas laiks, pamatojoties uz ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu. Visi ārstētie pacienti ir regulāri jāuzrauga pat pēc klīniskās izārstēšanas.

4.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Tabletes jālieto kopā ar barību, lai izvairītos no vemšanas un mazinātu barības vada kairinājuma iespējamību.

Veterinārās zāles jālieto piesardzīgi jauniem dzīvniekiem, jo tetraciklīni kā klase var izraisīt paliekošu zobu krāsas maiņu zobu veidošanās laikā. Tomēr literatūrā par cilvēkiem ir norādīts, ka doksiciklīns, visticamāk, izraisa šīs anomālijas mazāk nekā citi tetraciklīna veidi dēļ tā samazinātās spējas helatēt kalciju.

Veterināro zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēnu identificēšanu un jutības pārbaudi. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar epidemioloģisko informāciju un zināšanām par patogēnu uzņēmību vietējā/reģionālā līmenī.

Veterināro zāļu lietošana, neievērojot zāļu aprakstā sniegtos norādījumus, var palielināt pret doksiciklīnu rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar citiem tetraciklīniem, potenciālas krusteniskās rezistences dēļ.

Veterināro zāļu lietošana ir jāveic saskaņā ar oficiālajām valsts un reģionālajām pretmikrobu politikām.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret doksiciklīnu vai citiem tetraciklīniem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm, un, rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi — cimdī.

Ādas kairinājuma gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Nejauša norīšana, īpaši bērniem, var izraisīt tādas blakusparādības kā vemšanu. Lai izvairītos no nejaušas norīšanas, blisteri jāievieto atpakaļ ārējā iepakojumā un jāuzglabā drošā vietā. Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

4.6. Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Spontānajos ziņojumos ļoti reti ziņots par kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, tostarp vemšanu, sliktu dūšu, siekalošanos, ezofagītu un diareju.

Pēc tetraciklīna terapijas intensīvas saules gaismas vai ultravioletās gaismas iedarbības rezultātā var rasties fotosensitivitāte un fotodermatīts. (Skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Tetraciklīna lietošana zobu attīstības periodā var izraisīt zobu krāsas maiņu.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta doksiciklīna teratogēna vai embriotoksiska iedarbība. Tomēr, tā kā nav pieejama informācija par mērķa sugām, lietošana grūsnības laikā nav ieteicama.

Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

4.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Doksiciklīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām antibiotikām, īpaši baktericīdām zālēm, piemēram, β -laktāmiem. Var rasties krusteniskā rezistence ar citiem tetraciklīniem.

Doksiciklīna pusperiods tiek samazināts, vienlaikus lietojot barbiturātus, fenitoīnu un karbamazepīnu. Pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju, var būt nepieciešama devas pielāgošana, jo tetraciklīni samazina protrombīna aktivitāti plazmā.

Jāizvairās no vienlaicīgas perorālu absorbentu, antacīdu un preparātu, tostarp daudzvērtīgu katjonu, lietošanas, jo tie samazina doksiciklīna pieejamību.

4.9. Devas un lietošanas veids

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

Deva ir 10 mg doksiciklīna uz kg ķermeņa svara dienā, kas atbilst vienai tabletei uz 2 kg ķermeņa svara. Dzīvnieka ķermeņa svars ir jānosaka pēc iespējas precīzāk, lai nodrošinātu pareizu devu un novērstu pārdozēšanu vai nepietiekamas devas lietošanu. Lai pielāgotu devu, tabletes var sadalīt divās vienādās daļās. Devu var sadalīt divām lietošanas reizēm ikdienā. Ārstēšanas ilgumu var pielāgot atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas pēc tam, kad veterinārārsts ir veicis ieguvumu un riska novērtējumu.

Slimība	Devu režīms	Ārstēšanas ilgums
Elpceļu infekcija	10 mg/kg dienā	5–10 dienas
Suņu ērlīhoze	10 mg/kg dienā	28 dienas

4.10. Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Suņiem var rasties vemšana ar devu, kas 5 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Pārdozēšanas gadījumā ar 5 reizes stiprāku devu suņiem tika ziņots par paaugstinātu ALAT, GGT, ALP un kopējā bilirubīna līmeni.

4.11. Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai; tetraciklīni.

ATĶ vet kods: QJ01AA02.

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Doksiciklīns ir plaša spektra tetraciklīna klases antibiotikas, kas iedarbojas pret lielu skaitu grampozitīvu un gramnegatīvu baktēriju, ieskaitot gan aerobās, gan anaerobās sugas.

Doksiciklīns inhibē baktēriju olbaltumvielu sintēzi, saistoties ar 30-S ribosomālajām subvienībām. Tas traucē aminoacetil-tRNS saistīšanos ar mRNS ribosomu kompleksa akceptora vietu un novērš aminoskābju saistīšanos ar pagarinotajām peptīdu ķēdēm. Doksiciklīnam galvenokārt ir bakteriostatiska aktivitāte.

Doksiciklīna iekļūšanu baktēriju šūnā veic gan ar aktīvu transportēšanu, gan pasīvu difūziju.

Galvenie iegūtās rezistences pret tetraciklīnu klases antibiotikām mehānismi ietver aktīvo atceci un ribosomu aizsardzību. Trešais mehānisms ir fermentatīva noārdīšanās. Ģēnus, kas ietekmē rezistenci, var pārnēsāt uz plazmīdām vai transpozoniem, piemēram, uz *tet(M)*, *tet(O)* un *tet(B)*, kas atrodami gan grampozitīvos, gan gramnegatīvos organismos, ieskaitot klīniskos izolātus.

Krusteniskā rezistence pret citiem tetraciklīniem ir izplatīta, taču tā ir atkarīga no rezistences piešķiršanas mehānisma. Pateicoties lielākai liposķīdībai un lielākai spējai izkļūt cauri šūnu membrānām (salīdzinājumā ar tetraciklīnu), doksiciklīns saglabā noteiktu efektivitātes līmeni pret mikroorganismiem, kam ir iegūta rezistence pret tetraciklīniem, izmantojot izplūdes sūkņus. Tomēr ribosomu aizsardzības olbaltumvielu mediētā rezistence rada krustenisko rezistenci pret doksiciklīnu.

Laikā no 2017. līdz 2018. gadam Eiropā notiekošo novērošanas pētījumu ietvaros tika apkopotas šādas MIK vērtības attiecībā uz mērķa baktērijām:

Bakteriālais patogēns	Izcelsmē (<i>testēto celmu skaits</i>)	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Suns — elpceļi (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kaķis — elpceļi (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Suns — elpceļi (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kaķis — elpceļi (77)	0,12	0,25

Dati par jutību pret antibiotikām attiecībā uz *Ehrlichia canis* ir ierobežoti.

5.2. Farmakokinētiskie dati

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas doksiciklīna biopieejamība ir 45 % suņiem un 48 % kaķiem. Maksimālā koncentrācija 4,5 µg/ml (suņiem) un 3,8 µg/ml (kaķiem) tiek sasniegta 3 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas, tādējādi nodrošinot, ka doksiciklīns ātri absorbējas no kuņģa-zarnu trakta.

Izkliede

Doksiciklīns plaši izplatās visā organismā tā fizioloģisko īpašību dēļ, jo tas ir ļoti šķīst taukos. Izkliedes tilpums ir 1,72 l/kg suņiem un 0,9 l/kg kaķiem, kas atbalsta to, ka doksiciklīns no asinīm ieplūst audos. Olbaltumvielu saistīšanās suņiem literatūrā ir norādīta kā 91,75 % ± 0,63 un 91,4 %. Par kaķiem publikācijā ziņots, ka ar olbaltumvielām saistās 98,35 % (+/- 0,24). Koncentrācija audos, izņemot ādu, parasti ir augstāka nekā koncentrācija plazmā, tostarp izdalīšanās orgānos (aknās, nierēs un zarnās) un plaušās.

Izdalīšanās

Pēc vienreizējas lietošanas izdalīšanās pusperiods ($T_{1/2}$) ir attiecīgi 7,84 stundas suņiem un 5,82 stundas kaķiem. Ekskrēcija notiek nemainītā aktīvā formā (90 %) ar fekālijām (aptuveni 75 %), ar urīnu (aptuveni 25 %) un mazāk nekā 5 % caur žultsvadiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts

6.2. Būtiska nesaderība

Nav zināma.

6.3. Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.

Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.

6.5. Tiešā iepakojuma veids un saturs

Blisteri (polivinilhlorīda acetilhlorīda komplekss un alumīnija folija) ar 10 tabletēm, kas iepakoti kartona kastītē.

Kartona kastīte, kas satur 2 blisterus ar 10 tabletēm

Kartona kastīte, kas satur 5 blisterus ar 10 tabletēm

Kartona kastīte, kas satur 10 blisterus ar 10 tabletēm

Kartona kastīte, kas satur 50 blisterus ar 10 tabletēm

Kartona kastīte, kas satur 100 blisterus ar 10 tabletēm

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Aizpilda nacionāli.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda nacionāli.

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Aizpilda nacionāli.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Aizpilda nacionāli.

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte 2 x 10 tabletēm, 5 x 10 tabletēm, 10 x 10 tabletēm, 50 x 10 tabletēm un 100 x 10 tabletēm

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 20 mg tabletes suņiem un kaķiem
doksiciklīna hiklāts

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Katra tablete satur:
Doksiciklīns (doksiciklīna hiklāta veidā) 20 mg

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

2 x 10 tabletes
5 x 10 tabletes
10 x 10 tabletes
50 x 10 tabletes
100 x 10 tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi un kaķi.

6. INDIKĀCIJA(-S)**7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ)**9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.
Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Aizpilda nacionāli.

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda nacionāli.

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

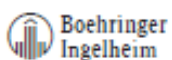
DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM JEB SLOKSNĪTĒM

10 tablešu blisteris

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 20 mg tabletes suņiem un kaķiem
doksiciklīna hīklāts

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS



3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

5. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA:
<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 20 mg tabletes suņiem un kaķiem

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Aizpilda nacionāli.

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Francija

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 20 mg tabletes suņiem un kaķiem
doksiciklīna hiklāts

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Katra tablete satur:

Aktīvā viela:

Doksiciklīns (doksiciklīna hiklāta veidā) 20 mg

Gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, bikonveksas, apaļas formas tabletes ar dalījuma līniju.

Tabletes var sadalīt divās vienādās daļās.

4. INDIKĀCIJA(-S)

Suņi

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

Suņu ērlīhiozes (ērcu pārnēsātas slimības) ārstēšanai, ko izraisījušas *Ehrlichia canis*.

Kaķi

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām. Nelietot dzīvniekiem ar nieru vai aknu mazspēju.

Nelietot dzīvniekiem ar slimībām, kas saistītas ar vemšanu vai disfāģiju (grūtības norīt) (skatīt arī sadaļu “Iespējamās blakusparādības”).

Nelietot dzīvniekiem, kuriem ir konstatēta jutība pret gaismu (skatīt arī sadaļu “Iespējamās blakusparādības”).

Nelietot kucēniem un kaķēniem pirms līdz galam nav izveidojusies zobu emalja.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Spontānajos ziņojumos ļoti reti ziņots par kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, tostarp vemšanu, sliktu dūšu (pazīmes, ka dzīvnieks var būt slims), siekalām (siekalošanos), ezofagītu (barības vada kairinājumu) un diareju.

Pēc tetraciklīna terapijas intensīvas saules gaismas vai ultravioletās gaismas iedarbības rezultātā var rasties fotosensitivitāte un fotodermatīts (ādas kairinājums). (Skatīt arī sadaļu “Kontrindikācijas”).

Tetraciklīna lietošana zobu attīstības periodā var izraisīt zobu krāsas maiņu.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai arī uzskatāt, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi un kaķi.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

Deva ir 10 mg doksiciklīna uz kg ķermeņa svara dienā, kas atbilst vienai tabletei uz 2 kg ķermeņa svara. Devu var sadalīt divām lietošanas reizēm ikdienā. Ārstēšanas ilgumu var pielāgot atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas pēc tam, kad veterinārārsti ir veicis ieguvumu un riska attiecības novērtējumu.

Slimība	Devu režīms	Ārstēšanas ilgums
Elpceļu infekcija	10 mg/kg dienā	5–10 dienas
Suņu ērlihioze	10 mg/kg dienā	28 dienas

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Dzīvnieka ķermeņa svars ir jānosaka pēc iespējas precīzāk, lai nodrošinātu pareizu devu un novērstu pārdozēšanu vai nepietiekamas devas lietošanu. Lai pielāgotu devu, tabletes var sadalīt divās vienādās daļās. Tabletes jālieto ēšanas laikā, lai izvairītos no vemšanas.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.
Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.
Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz iepakojuma pēc “EXP”.
Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

Informācijai veterinārārstam

Ehrlichia canis infekcija: ārstēšana jāuzsāk klīnisko pazīmju rašanās brīdī. Pilnīga patogēna iznīcināšana ne vienmēr tiek panākta, bet 28 dienu ārstēšana parasti rada klīnisko pazīmju un baktēriju koncentrācijas samazināšanos. Īpaši smagas vai hroniskas ērlīhiozes gadījumā var būt vajadzīgs ilgāks ārstēšanas laiks, pamatojoties uz ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu. Visi ārstētie pacienti ir regulāri jāuzrauga pat pēc klīniskās izārstēšanas.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Tabletes jālieto kopā ar barību, lai izvairītos no vemšanas un mazinātu barības vada kairinājuma iespējamību.

Veterinārās zāles jālieto piesardzīgi jauniem dzīvniekiem, jo tetraciklīni kā klase var izraisīt paliekošu zobu krāsas maiņu zobu veidošanās laikā. Tomēr literatūrā par cilvēkiem ir norādīts, ka doksisiklīns, visticamāk, izraisa šīs anomālijas mazāk nekā citi tetraciklīna veidi dēļ tā samazinātās spējas helatēt kalciju.

Informācijai veterinārārstam

Veterināro zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēnu identificēšanu un jutības pārbaudi. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar epidemioloģisko informāciju un zināšanām par patogēnu uzņēmību vietējā/reģionālā līmenī.

Veterināro zāļu lietošana, neievērojot instrukcijā sniegtos norādījumus, var palielināt pret doksisiklīnu rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar citiem tetraciklīniem, potenciālas krusteniskās rezistences dēļ.

Veterināro zāļu lietošana ir jāveic saskaņā ar oficiālajām valsts un reģionālajām pretmikrobu politikām.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret doksisiklīnu vai citiem tetraciklīniem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm, un, rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi — cimdus.

Ādas kairinājuma gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Nejauša norīšana, īpaši bērniem, var izraisīt tādas blakusparādības kā vemšanu. Lai izvairītos no nejaušas norīšanas, blisteri jāievieto atpakaļ ārējā iepakojumā un jāuzglabā drošā vietā. Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Grūsnība un laktācija

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta doksisiklīna teratogēna vai embriotoksiska iedarbība (embrija malformācijas vai deformācijas). Tomēr, tā kā nav pieejama informācija par mērķa sugām, lietošana grūsnības laikā nav ieteicama.

Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Doksisiklīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām antibiotikām, īpaši baktericīdām zālēm, piemēram, β -laktāmiem (piemēram, penicilīnu, ampicilīnu). Var rasties krusteniskā rezistence ar citiem tetraciklīniem.

Doksiciklīna pusperiods tiek samazināts, vienlaikus lietojot barbiturātus (dažus sedatīvus vai trankvilizatorus), fenitoīnu un karbamazepīnu (divu veidu pretepilepsijas zāles). Personām, kurām tiek veikta antikoagulantu terapija (asins šķidrīnātāji), var būt nepieciešama devas pielāgošana, jo tetraciklīni nomāc protrombīna aktivitāti plazmā. Jāizvairās no vienlaicīgas perorālo absorbentu, antacīdu (kuņģa aizsarglīdzekļi) un preparātu, tostarp daudzvērtīgu katjonu, lietošanas, jo tie samazina doksiciklīna pieejamību.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti)

Suņiem var rasties vemšana ar devu, kas 5 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Pārdozēšanas gadījumā ar 5 reizes stiprāku devu suņiem tika ziņots par paaugstinātu ALAT, GGT, ALP un kopējā bilirubīna līmeni.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumus nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Aizpilda nacionāli.

15. CITA INFORMĀCIJA

Iepakojuma izmēri:

2 x 10 tabletes, 5 x 10 tabletes, 10 x 10 tabletes, 50 x 10 tabletes vai 100 x 10 tabletes.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi.

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 100 mg tabletes suņiem un kaķiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur:

Aktīvā viela:

Doksiciklīns (doksiciklīna hiklāta veidā) 100 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, bikonveksas, apaļas formas tabletes ar dalījuma līniju.

Tabletes var sadalīt divās vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Mērķa sugas

Suņi un kaķi.

4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Suņi

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

Suņu ērlīhiozes ārstēšanai, ko izraisījušas *Ehrlichia canis*.

Kaķi

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

4.3. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot dzīvniekiem ar nieru vai aknu mazspēju.

Nelietot dzīvniekiem ar slimībām, kas saistītas ar vemšanu vai disfāģiju (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

Nelietot dzīvniekiem, kuriem ir konstatēta jutība pret gaismu (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

Nelietot kucēniem un kaķēniem pirms līdz galam nav izveidojusies zobu emalja.

4.4. Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Ehrlichia canis infekcija: ārstēšana jāuzsāk klīnisko pazīmju rašanās brīdī. Pilnīga patogēna iznīcināšana ne vienmēr tiek panākta, bet 28 dienu ārstēšana parasti rada klīnisko pazīmju un baktēriju koncentrācijas samazināšanos. Īpaši smagas vai hroniskas ērlīhiozes gadījumā var būt vajadzīgs ilgāks

ārstēšanas laiks, pamatojoties uz ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu. Visi ārstētie pacienti ir regulāri jāuzrauga pat pēc klīniskās izārstēšanas.

4.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Tabletes jālieto kopā ar barību, lai izvairītos no vemšanas un mazinātu barības vada kairinājuma iespējamību.

Veterinārās zāles jālieto piesardzīgi jauniem dzīvniekiem, jo tetraciklīni kā klase var izraisīt paliekošu zobu krāsas maiņu zobu veidošanās laikā. Tomēr literatūrā par cilvēkiem ir norādīts, ka doksiciklīns, visticamāk, izraisa šīs anomālijas mazāk nekā citi tetraciklīna veidi dēļ tā samazinātās spējas helatēt kalciju.

Veterināro zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēnu identificēšanu un jutības pārbaudi. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar epidemioloģisko informāciju un zināšanām par patogēnu uzņēmību vietējā/reģionālā līmenī.

Veterināro zāļu lietošana, neievērojot zāļu aprakstā sniegtos norādījumus, var palielināt pret doksiciklīnu rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar citiem tetraciklīniem, potenciālas krusteniskās rezistences dēļ.

Veterināro zāļu lietošana ir jāveic saskaņā ar oficiālajām valsts un reģionālajām pretmikrobu politikām.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret doksiciklīnu vai citiem tetraciklīniem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm, un, rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi — cimdus.

Ādas kairinājuma gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Nejauša norīšana, īpaši bērniem, var izraisīt tādas blakusparādības kā vemšanu. Lai izvairītos no nejaušas norīšanas, blisteri jāievieto atpakaļ ārējā iepakojumā un jāuzglabā drošā vietā. Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

4.6. Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Spontānajos ziņojumos ļoti reti ziņots par kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, tostarp vemšanu, sliktu dūšu, siekalošanos, ezofagītu un diareju.

Pēc tetraciklīna terapijas intensīvas saules gaismas vai ultravioletās gaismas iedarbības rezultātā var rasties fotosensitivitāte un fotodermatīts. (Skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Tetraciklīna lietošana zobu attīstības periodā var izraisīt zobu krāsas maiņu.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta doksiciklīna teratogēna vai embriotoksiska iedarbība. Tomēr, tā kā nav pieejama informācija par mērķa sugām, lietošana grūsnības laikā nav ieteicama. Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

4.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Doksiciklīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām antibiotikām, īpaši baktericīdām zālēm, piemēram, β -laktāmiem. Var rasties krusteniskā rezistence ar citiem tetraciklīniem. Doksiciklīna pusperiods tiek samazināts, vienlaikus lietojot barbiturātus, fenitoīnu un karbamazepīnu. Pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju, var būt nepieciešama devas pielāgošana, jo tetraciklīni samazina protrombīna aktivitāti plazmā. Jāizvairās no vienlaicīgas perorālu absorbentu, antacīdu un preparātu, tostarp daudzvērtīgu katjonu, lietošanas, jo tie samazina doksiciklīna pieejamību.

4.9. Devas un lietošanas veids

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

Deva ir 10 mg doksiciklīna uz kg ķermeņa svara dienā, kas atbilst vienai tabletei uz 10 kg ķermeņa svara. Dzīvnieka ķermeņa svars ir jānosaka pēc iespējas precīzāk, lai nodrošinātu pareizu devu un novērstu pārdozēšanu vai nepietiekamas devas lietošanu. Lai pielāgotu devu, tabletes var sadalīt divās vienādās daļās. Devu var sadalīt divām lietošanas reizēm ikdienā. Ārstēšanas ilgumu var pielāgot atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas pēc tam, kad veterinārārsts ir veicis ieguvuma un riska attiecības novērtējumu.

Slimība	Devu režīms	Ārstēšanas ilgums
Elpceļu infekcija	10 mg/kg dienā	5–10 dienas
Suņu ērlihioze	10 mg/kg dienā	28 dienas

4.10. Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Suņiem var rasties vemšana ar devu, kas 5 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Pārdozēšanas gadījumā ar 5 reizes stiprāku devu suņiem tika ziņots par paaugstinātu ALAT, GGT, ALP un kopējā bilirubīna līmeni.

4.11. Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai; tetraciklīni.
ATĶ vet kods: QJ01AA02.

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Doksiciklīns ir plaša spektra tetraciklīna klases antibiotika, kas darbojas pret lielu skaitu grampozitīvu un gramnegatīvu baktēriju, ieskaitot gan aerobās, gan anaerobās sugas.

Doksiciklīns inhibē baktēriju olbaltumvielu sintēzi, saistoties ar 30-S ribosomālajām subvienībām. Tas traucē aminoacetil-tRNS saistīšanos ar mRNS ribosomu kompleksa akceptora vietu un novērš aminoskābju saistīšanos ar pagarinotajām peptīdu ķēdēm. Doksiciklīnam galvenokārt ir bakteriostatiska aktivitāte.

Doksiciklīna iekļūšanu baktēriju šūnā veic gan ar aktīvu transportēšanu, gan pasīvu difūziju.

Galvenie iegūtās rezistences pret tetraciklīnu klases antibiotikām mehānismi ietver aktīvo atceci un ribosomu aizsardzību. Trešais mehānisms ir fermentatīva noārdīšanās. Ģēnus, kas ietekmē rezistenci, var pārnēsāt uz plazmīdām vai transpozoniem, piemēram, uz *tet(M)*, *tet(O)* un *tet(B)*, kas atrodami gan grampozitīvos, gan gramnegatīvos organismos, ieskaitot klīniskos izolātus.

Krusteniskā rezistence pret citiem tetraciklīniem ir izplatīta, taču tā ir atkarīga no rezistences piešķiršanas mehānisma. Pateicoties lielākai lipošķīdībai un lielākai spējai izkļūt cauri šūnu membrānām (salīdzinājumā ar tetraciklīnu), doksiciklīns saglabā noteiktu efektivitātes līmeni pret mikroorganismiem, kam ir iegūta rezistence pret tetraciklīniem, izmantojot izplūdes sūkņus. Tomēr ribosomu aizsardzības olbaltumvielu mediētā rezistence rada krustenisko rezistenci pret doksiciklīnu.

Laikā no 2017. līdz 2018. gadam Eiropā notiekošo novērošanas pētījumu ietvaros tika apkopotas šādas MIK vērtības attiecībā uz mērķa baktērijām:

Bakteriālais patogēns	Izcelsmē (<i>testēto celmu skaits</i>)	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Suns — elpceļi (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kaķis — elpceļi (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Suns — elpceļi (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kaķis — elpceļi (77)	0,12	0,25

Dati par jutību pret antibiotikām attiecībā uz *Ehrlichia canis* ir ierobežoti.

5.2. Farmakokinētiskie dati

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas doksiciklīna biopieejamība ir 45 % suņiem un 48 % kaķiem. Maksimālā koncentrācija 4,5 µg/ml (suņiem) un 3,8 µg/ml (kaķiem) tiek sasniegta 3 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas, tādējādi nodrošinot, ka doksiciklīns ātri absorbējas no kuņģa-zarnu trakta.

Izkliede

Doksiciklīns plaši izplatās visā organismā tā fizioloģisko īpašību dēļ, jo tas ir ļoti šķīst taukos. Izkliedes tilpums ir 1,72 l/kg suņiem un 0,9 l/kg kaķiem, kas atbalsta to, ka doksiciklīns no asinīm ieplūst audos. Olbaltumvielu saistīšanās suņiem literatūrā ir norādīta kā 91,75 % ± 0,63 un 91,4 %. Par kaķiem publikācijā ziņots, ka ar olbaltumvielām saistās 98,35 % (+/- 0,24). Koncentrācija audos, izņemot ādu, parasti ir augstāka nekā koncentrācija plazmā, tostarp izdalīšanās orgānos (aknās, nierēs un zarnās) un plaušās.

Izdalīšanās

Pēc vienreizējas lietošanas izdalīšanās pusperiods ($T_{1/2}$) ir attiecīgi 7,84 stundas suņiem un 5,82 stundas kaķiem. Ekskrēcija notiek nemainītā aktīvā formā (90 %) ar fekālijām (aptuveni 75 %), ar urīnu (aptuveni 25 %) un mazāk nekā 5 % caur žultsvadiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts

6.2. Būtiska nesaderība

Nav zināma.

6.3. Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.

Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.

6.5. Tiešā iepakojuma veids un saturs

Blisteri (polivinilhlorīda acetilhlorīda komplekss un alumīnija folija) ar 50 vai 10 tabletēm, kas iepakoti kartona kastītē.

Kartona kastīte, kas satur 1 blisterus ar 50 tabletēm.

Kartona kastīte, kas satur 2 blisterus ar 10 tabletēm.

Kartona kastīte, kas satur 5 blisterus ar 10 tabletēm.

Kartona kastīte, kas satur 10 blisterus ar 10 tabletēm.

Kartona kastīte, kas satur 50 blisterus ar 10 tabletēm.

Kartona kastīte, kas satur 100 blisterus ar 10 tabletēm.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Aizpilda nacionāli.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda nacionāli.

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Aizpilda nacionāli.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Aizpilda nacionāli.

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte 1 x 50 tabletēm, 2 x 10 tabletēm, 5 x 10 tabletēm, 10 x 10 tabletēm, 50 x 10 tabletēm un 100 x 10 tabletēm

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 100 mg tabletes suņiem un kaķiem
doksiciklīna hīklāts

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Katra tablete satur:

Doksiciklīns (doksiciklīna hīklāta veidā) 100 mg

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

1 x 50 tabletes

2 x 10 tabletes

5 x 10 tabletes

10 x 10 tabletes

50 x 10 tabletes

100 x 10 tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi un kaķi.

6. INDIKĀCIJA(-S)**7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ)**9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.
Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Aizpilda nacionāli.

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda nacionāli.

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

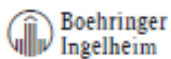
DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM JEB SLOKSNĪTĒM

10 tablešu un 50 tablešu blisteris

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 100 mg tabletes suņiem un kaķiem
doksiciklīna hīklāts

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS



3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

5. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA:
<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 100 mg tabletes suņiem un kaķiem

**1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES
TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA
DAŽĀDI**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Aizpilda nacionāli.

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Francija

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 100 mg tabletes suņiem un kaķiem
doksiciklīna hiklāts

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Katra tablete satur:

Aktīvā viela:

Doksiciklīns (doksiciklīna hiklāta veidā) 100 mg

Gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, bikonveksas, apaļas formas tabletes ar dalījuma līniju.
Tabletes var sadalīt divās vienādās daļās.

4. INDIKĀCIJA(-S)

Suņi

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

Suņu ērlīhiozes (ērcu pārnēsātas slimības) ārstēšanai, ko izraisījušas *Ehrlichia canis*.

Kaķi

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.
Nelietot dzīvniekiem ar nieru vai aknu mazspēju.

Nelietot dzīvniekiem ar slimībām, kas saistītas ar vemšanu vai disfāģiju (grūtības norīt) (skatīt arī sadaļu “Iespējamās blakusparādības”).

Nelietot dzīvniekiem, kuriem ir konstatēta jutība pret gaismu (skatīt arī sadaļu “Iespējamās blakusparādības”).

Nelietot kucēniem un kaķēniem pirms līdz galam nav izveidojusies zobu emalja.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Spontānajos ziņojumos ļoti reti ziņots par kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, tostarp vemšanu, slikto dūšu (pazīmes, ka dzīvnieks var būt slims), siekalām (siekalošanos), ezofagītu (barības vada kairinājumu) un diareju.

Pēc tetraciklīna terapijas intensīvas saules gaismas vai ultravioletās gaismas iedarbības rezultātā var rasties fotosensitivitāte un fotodermatīts (ādas kairinājums). (Skatīt arī sadaļu “Kontrindikācijas”).

Tetraciklīna lietošana zobu attīstības periodā var izraisīt zobu krāsas maiņu.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai arī uzskatāt, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi un kaķi.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

Deva ir 10 mg doksiciklīna uz kg ķermeņa svara dienā, kas atbilst vienai tabletei uz 10 kg ķermeņa svara. Devu var sadalīt divām lietošanas reizēm ikdienā. Ārstēšanas ilgumu var pielāgot atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas pēc tam, kad veterinārārsti ir veicis ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanu.

Slimība	Devu režīms	Ārstēšanas ilgums
Elpceļu infekcija	10 mg/kg dienā	5–10 dienas
Suņu ērlihioze	10 mg/kg dienā	28 dienas

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Dzīvnieka ķermeņa svars ir jānosaka pēc iespējas precīzāk, lai nodrošinātu pareizu devu un novērstu pārdozēšanu vai nepietiekamas devas lietošanu. Lai pielāgotu devu, tabletes var sadalīt divās vienādās daļās. Tabletes jālieto ēšanas laikā, lai izvairītos no vemšanas.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.
Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.
Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz iepakojuma pēc “EXP”.
Derīguma termiņš attiecināms uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

Informācijai veterinārārstam

Ehrlichia canis infekcija: ārstēšana jāuzsāk klīnisko pazīmju rašanās brīdī. Pilnīga patogēna iznīcināšana ne vienmēr tiek panākta, bet 28 dienu ārstēšana parasti rada klīnisko pazīmju un baktēriju koncentrācijas samazināšanos. Īpaši smagas vai hroniskas ērlīhiozes gadījumā var būt vajadzīgs ilgāks ārstēšanas laiks, pamatojoties uz ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu. Visi ārstētie pacienti ir regulāri jāuzrauga pat pēc klīniskās izārstēšanas.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Tabletes jālieto kopā ar barību, lai izvairītos no vemšanas un mazinātu barības vada kairinājuma iespējamību.

Veterinārās zāles jālieto piesardzīgi jauniem dzīvniekiem, jo tetraciklīni kā klase var izraisīt paliekošu zobu krāsas maiņu zobu veidošanās laikā. Tomēr literatūrā par cilvēkiem ir norādīts, ka doksisiklīns, visticamāk, izraisa šīs anomālijas mazāk nekā citi tetraciklīna veidi dēļ tā samazinātās spējas helatēt kalciju.

Informācijai veterinārārstam

Veterināro zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēnu identificēšanu un jutības pārbaudi. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar epidemioloģisko informāciju un zināšanām par patogēnu uzņēmību vietējā/reģionālā līmenī.

Veterināro zāļu lietošana, neievērojot instrukcijā sniegtos norādījumus, var palielināt pret doksisiklīnu rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar citiem tetraciklīniem, potenciālas krusteniskās rezistences dēļ.

Veterināro zāļu lietošana ir jāveic saskaņā ar oficiālajām valsts un reģionālajām pretmikrobu politikām.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret doksisiklīnu vai citiem tetraciklīniem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm, un, rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi — cimdus.

Ādas kairinājuma gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Nejauša norīšana, īpaši bērniem, var izraisīt tādas blakusparādības kā vemšanu. Lai izvairītos no nejaušas norīšanas, blisteri jāievieto atpakaļ ārējā iepakojumā un jāuzglabā drošā vietā. Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Grūsnība un laktācija

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta doksisiklīna teratogēna vai embriotoksiska iedarbība (embrija malformācijas vai deformācijas). Tomēr, tā kā nav pieejama informācija par mērķa sugām, lietošana grūsnības laikā nav ieteicama.

Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Doksisiklīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām antibiotikām, īpaši baktericīdām zālēm, piemēram, β-laktāmiem (piemēram, penicilīnu, ampicilīnu). Var rasties krusteniskā rezistence ar citiem tetraciklīniem.

Doksiciklīna pusperiods tiek samazināts, vienlaikus lietojot barbiturātus (dažus sedatīvus vai trankvilizatorus), fenitoīnu un karbamazepīnu (divu veidu pretepilepsijas zāles). Personām, kurām tiek veikta antikoagulantu terapija (asins šķidrinatori), var būt nepieciešama devas pielāgošana, jo tetraciklīni nomāc protrombīna aktivitāti plazmā. Jāizvairās no vienlaicīgas perorālo absorbentu, antacīdu (kuņģa aizsarglīdzekļi) un preparātu, tostarp daudzvērtīgu katjonu, lietošanas, jo tie samazina doksiciklīna pieejamību.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti)

Suņiem var rasties vemšana ar devu, kas 5 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Pārdozēšanas gadījumā ar 5 reizes stiprāku devu suņiem tika ziņots par paaugstinātu ALAT, GGT, ALP un kopējā bilirubīna līmeni.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumus nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Aizpilda nacionāli.

15. CITA INFORMĀCIJA

Iepakojuma izmēri:

1 x 50 tabletes, 2 x 10 tabletes, 5 x 10 tabletes, 10 x 10 tabletes, 50 x 10 tabletes vai 100 x 10 tabletes. Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi.

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 250 mg tabletes suņiem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur:

Aktīvā viela:

Doksiciklīns (doksiciklīna hiklāta veidā) 250 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, bikonveksas, apaļas formas tabletes ar dalījuma līniju.

Tabletes var sadalīt divās vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Mērķa sugas

Suņi.

4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

Suņu ērlīhiozes ārstēšanai, ko izraisījušas *Ehrlichia canis*.

4.3. Kontrindikācijas

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot dzīvniekiem ar nieru vai aknu mazspēju.

Nelietot dzīvniekiem ar slimībām, kas saistītas ar vemšanu vai disfāģiju (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

Nelietot dzīvniekiem, kuriem ir konstatēta jutība pret gaismu (skatīt arī 4.6. apakšpunktu).

Nelietot kucēniem pirms līdz galam nav izveidojusies zobu emalja.

4.4. Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Ehrlichia canis infekcija: ārstēšana jāuzsāk klīnisko pazīmju rašanās brīdī. Pilnīga patogēna iznīcināšana ne vienmēr tiek panākta, bet 28 dienu ārstēšana parasti rada klīnisko pazīmju un baktēriju koncentrācijas samazināšanos. Īpaši smagas vai hroniskas ērlīhiozes gadījumā var būt vajadzīgs ilgāks ārstēšanas laiks, pamatojoties uz ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu. Visi ārstētie pacienti ir regulāri jāuzrauga pat pēc klīniskās izārstēšanas.

4.5. Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Tabletes jālieto kopā ar barību, lai izvairītos no vemšanas un mazinātu barības vada kairinājuma iespējamību.

Veterinārās zāles jālieto piesardzīgi jauniem dzīvniekiem, jo tetraciklīni kā klase var izraisīt paliekošu zobu krāsas maiņu zobu veidošanās laikā. Tomēr literatūrā par cilvēkiem ir norādīts, ka doksiciklīns, visticamāk, izraisa šīs anomālijas mazāk nekā citi tetraciklīna veidi dēļ tā samazinātās spējas helatēt kalciju.

Veterināro zāļu lietošana jāpamato mērķa patogēnu identificēšanu un jutības pārbaudi. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar epidemioloģisko informāciju un zināšanām par patogēnu uzņēmību vietējā/reģionālā līmenī.

Veterināro zāļu lietošana, neievērojot zāļu aprakstā sniegtos norādījumus, var palielināt pret doksiciklīnu rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar citiem tetraciklīniem, potenciālas krusteniskās rezistences dēļ.

Veterināro zāļu lietošana ir jāveic saskaņā ar oficiālajām valsts un reģionālajām pretmikrobu politikām.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai
Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret doksiciklīnu vai citiem tetraciklīniem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm, un, rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi — cimdi.

Ādas kairinājuma gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Nejauša norīšana, īpaši bērniem, var izraisīt tādas blakusparādības kā vemšanu. Lai izvairītos no nejaušas norīšanas, blisteri jāievieto atpakaļ ārējā iepakojumā un jāuzglabā drošā vietā. Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

4.6. Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Spontānajos ziņojumos ļoti reti ziņots par kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, tostarp vemšanu, slikto dūšu, siekalošanos, ezofagītu un diareju.

Pēc tetraciklīna terapijas intensīvas saules gaismas vai ultravioletās gaismas iedarbības rezultātā var rasties fotosensitivitāte un fotodermatīts. (Skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Tetraciklīna lietošana zobu attīstības periodā var izraisīt zobu krāsas maiņu.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7. Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiņiem netika konstatēta doksiciklīna teratogēna vai embriotoksiska iedarbība. Tomēr, tā kā nav pieejama informācija par mērķa sugām, lietošana grūsnības laikā nav ieteicama.

Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

4.8. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Doksiciklīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām antibiotikām, īpaši baktericīdām zālēm, piemēram, β -laktāmiem. Var rasties krusteniskā rezistence ar citiem tetraciklīniem.

Doksiciklīna pusperiods tiek samazināts, vienlaikus lietojot barbiturātus, fenitoīnu un karbamazepīnu. Pacienti, kuri saņem antikoagulantu terapiju, var būt nepieciešama devas pielāgošana, jo tetraciklīni samazina protrombīna aktivitāti plazmā.

Jāizvairās no vienlaicīgas perorālu absorbentu, antacīdu un preparātu, tostarp daudzvērtīgu katjonu, lietošanas, jo tie samazina doksiciklīna pieejamību.

4.9. Devas un lietošanas veids

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

Deva ir 10 mg doksiciklīna uz kg ķermeņa svara dienā, kas atbilst vienai tabletei uz 25 kg ķermeņa svara. Dzīvnieka ķermeņa svars ir jānosaka pēc iespējas precīzāk, lai nodrošinātu pareizu devu un novērstu pārdozēšanu vai nepietiekamas devas lietošanu. Lai pielāgotu devu, tabletes var sadalīt divās vienādās daļās. Devu var sadalīt divām lietošanas reizēm ikdienā. Ārstēšanas ilgumu var pielāgot atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas pēc tam, kad veterinārārsts ir veicis ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanu.

Slimība	Devu režīms	Ārstēšanas ilgums
Elpceļu infekcija	10 mg/kg dienā	5–10 dienas
Suņu ērlihioze	10 mg/kg dienā	28 dienas

4.10. Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Suņiem var rasties vemšana ar devu, kas 5 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Pārdozēšanas gadījumā ar 5 reizes stiprāku devu suņiem tika ziņots par paaugstinātu ALAT, GGT, ALP un kopējā bilirubīna līmeni.

4.11. Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai; tetraciklīni.

ATĶ vet kods: QJ01AA02.

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Doksiciklīns ir plaša spektra tetraciklīna klases antibiotika, kas darbojas pret lielu skaitu grampozitīvu un gramnegatīvu baktēriju, ieskaitot gan aerobās, gan anaerobās sugas.

Doksiciklīns inhibē baktēriju olbaltumvielu sintēzi, saistoties ar 30-S ribosomālajām subvienībām. Tas traucē aminoacil-tRNA saistīšanos ar mRNS ribosomu kompleksa akceptora vietu un novērš aminoskābju saistīšanos ar pagarinotajām peptīdu ķēdēm. Doksiciklīnam galvenokārt ir bakteriostatiska aktivitāte.

Doksiciklīna iekļūšanu baktēriju šūnā veic gan ar aktīvu transportēšanu, gan pasīvu difūziju. Galvenie iegūtās rezistences pret tetraciklīnu klases antibiotikām mehānismi ietver aktīvo atceci un ribosomu aizsardzību. Trešais mehānisms ir fermentatīva noārdīšanās. Ģēnus, kas ietekmē rezistenci, var pārnēsāt uz plazmīdām vai transpozoniem, piemēram, uz *tet(M)*, *tet(O)* un *tet(B)*, kas atrodami gan grampozitīvos, gan gramnegatīvos organismos, tostarp uz klīniskajiem izolātiem.

Krusteniskā rezistence pret citiem tetraciklīniem ir izplatīta, taču tā ir atkarīga no rezistences piešķiršanas mehānisma. Pateicoties lielākai lipošķīdībai un lielākai spējai izkļūt cauri šūnu membrānām (salīdzinājumā ar tetraciklīnu), doksiciklīns saglabā noteiktu efektivitātes līmeni pret mikroorganismiem, kam ir iegūta rezistence pret tetraciklīniem, izmantojot izplūdes sūkņus. Tomēr ribosomu aizsardzības olbaltumvielu mediētā rezistence rada krustenisko rezistenci pret doksiciklīnu.

Laikā no 2017. līdz 2018. gadam Eiropā notiekošo novērošanas pētījumu ietvaros tika apkopotas šādas MIK vērtības attiecībā uz mērķa baktērijām:

Bakteriālais patogēns	Izcelsme (<i>testēto celmu skaits</i>)	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Suns — elpceļi (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Suns — elpceļi (27)	0,12	0,25

Dati par jutību pret antibiotikām attiecībā uz *Ehrlichia canis* ir ierobežoti.

5.2. Farmakokinētiskie dati

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas doksiciklīna biopieejamība ir 45 % suņiem. Maksimālā koncentrācija 4,5 µg/ml tiek sasniegta 3 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas, tādējādi nodrošinot, ka doksiciklīns ātri absorbējas no kuņģa-zarnu trakta.

Izkliede

Doksiciklīns plaši izplatās visā organismā tā fizioloģisko īpašību dēļ, jo tas ir ļoti šķīst taukos. Izkliedes tilpums ir 1,72 l/kg suņiem, kas atbalsta to, ka doksiciklīns no asinīm ieplūst audos. Olbaltumvielu saistīšanās suņiem literatūrā ir norādīta kā 91,75 % ± 0,63 un 91,4 %. Koncentrācija audos, izņemot ādu, parasti ir augstāka nekā koncentrācija plazmā, tostarp izdalīšanās orgānos (aknās, nierēs un zarnās) un plaušās.

Izdalīšanās

Pēc vienreizējas lietošanas izdalīšanās pusperiods ($T_{1/2}$) ir attiecīgi 7,84 stundas. Ekskrēcija notiek nemainītā aktīvā formā (90 %) ar fekālijām (aptuveni 75 %), ar urīnu (aptuveni 25 %) un mazāk nekā 5 % caur žultsvadiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts

6.2. Būtiska nesaderība

Nav zināma.

6.3. Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.
Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.

6.5. Tiešā iepakojuma veids un saturs

Blisteri (polivinilhlorīda acetilhlorīda komplekss un alumīnija folija) ar 10 tabletēm, kas iepakoti kartona kastītē.

Kartona kastīte, kas satur 1 blisteri ar 10 tabletēm.

Kartona kastīte, kas satur 2 blisterus ar 10 tabletēm.

Kartona kastīte, kas satur 10 blisterus ar 10 tabletēm.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Aizpilda nacionāli.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda nacionāli.

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Aizpilda nacionāli.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Aizpilda nacionāli.

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte 1 x 10 tabletēm, 2 x 10 tabletēm, 10 x 10 tabletēm

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 250 mg tabletes suņiem
doksiciklīna hīklāts

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Katra tablete satur:
Doksiciklīns (doksiciklīna hīklāta veidā) 250 mg

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

1 x 10 tabletes
2 x 10 tabletes
10 x 10 tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

6. INDIKĀCIJA(-S)**7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ)**9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****10. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP {mēnesis/gads}

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.
Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Receptu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Aizpilda nacionāli.

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Aizpilda nacionāli.

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

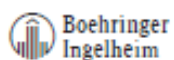
DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM JEB SLOKSNĪTĒM

10 tablešu blisteris

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 250 mg tabletes suņiem
doksiciklīna hīklāts

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS



3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

5. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA:
<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 250 mg tabletes suņiem

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Aizpilda nacionāli.

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Francija

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Piešķirtais veterināro zāļu nosaukums> 250 mg tabletes suņiem
doksiciklīna hiklāts

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Katra tablete satur:

Aktīvā viela:

Doksiciklīns (doksiciklīna hiklāta veidā) 250 mg

Gaiši dzeltenas līdz dzeltenas, bikonveksas, apaļas formas tabletes ar dalījuma līniju.

Tabletes var sadalīt divās vienādās daļās.

4. INDIKĀCIJA(-S)

Elpceļu infekciju, tostarp rinīta, tonsilīta un bronhopneimonijas ārstēšanai, ko izraisījušas pret doksiciklīnu jutīgas baktērijas *Bordetella bronchiseptica* un *Pasteurella* spp.

Suņu ērlīhiozes (ērču pārnēsātas slimības) ārstēšanai, ko izraisījušas *Ehrlichia canis*.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot dzīvniekiem ar nieru vai aknu mazspēju.

Nelietot dzīvniekiem ar slimībām, kas saistītas ar vemšanu vai disfāģiju (grūtības norīt) (skatīt arī sadaļu “Iespējamās blakusparādības”).

Nelietot dzīvniekiem, kuriem ir konstatēta jutība pret gaismu (skatīt arī sadaļu “Iespējamās blakusparādības”).

Nelietot kucēniem pirms līdz galam nav izveidojusies zobu emalja.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Spontānajos ziņojumos ļoti reti ziņots par kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, tostarp vemšanu, sliktu dūšu (pazīmes, ka dzīvnieks var būt slims), siekalām (siekalošanos), ezofagītu (barības vada kairinājumu) un diareju.

Pēc tetraciklīna terapijas intensīvas saules gaismas vai ultravioletās gaismas iedarbības rezultātā var rasties fotosensitivitāte un fotodermatīts (ādas kairinājums). (Skatīt arī sadaļu “Kontrindikācijas”). Tetraciklīna lietošana zobu attīstības periodā var izraisīt zobu krāsas maiņu.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras blakusparādības, arī tās, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, vai arī uzskatāt, ka zāles nav iedarbojušās, lūdzu, informējiet savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

Deva ir 10 mg doksiciklīna uz kg ķermeņa svara dienā, kas atbilst vienai tabletei uz 25 kg ķermeņa svara. Devu var sadalīt divām lietošanas reizēm ikdienā. Ārstēšanas ilgumu var pielāgot atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas pēc tam, kad veterinārārsti ir veicis ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanu.

Slimība	Devu režīms	Ārstēšanas ilgums
Elpceļu infekcija	10 mg/kg dienā	5–10 dienas
Suņu ērlihioze	10 mg/kg dienā	28 dienas

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Dzīvnieka ķermeņa svars ir jānosaka pēc iespējas precīzāk, lai nodrošinātu pareizu devu un novērstu pārdozēšanu vai nepietiekamas devas lietošanu. Lai pielāgotu devu, tabletes var sadalīt divās vienādās daļās. Tabletes jālieto ēšanas laikā, lai izvairītos no vemšanas.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Neuzglabāt temperatūrā virs 25 °C.

Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts uz iepakojuma pēc “EXP”.

Derīguma termiņš attiecināms uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

Informācijai veterinārārstam

Ehrlichia canis infekcija: ārstēšana jāuzsāk klīnisko pazīmju rašanās brīdī. Pilnīga patogēna iznīcināšana ne vienmēr tiek panākta, bet 28 dienu ārstēšana parasti rada klīnisko pazīmju un baktēriju koncentrācijas samazināšanos. Īpaši smagas vai hroniskas ērlīhiozes gadījumā var būt vajadzīgs ilgāks ārstēšanas laiks, pamatojoties uz ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu. Visi ārstētie pacienti ir regulāri jāuzrauga pat pēc klīniskās izārstēšanas.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Tabletes jālieto kopā ar barību, lai izvairītos no vemšanas un mazinātu barības vada kairinājuma iespējamību.

Veterinārās zāles jālieto piesardzīgi jauniem dzīvniekiem, jo tetraciklīni kā klase var izraisīt paliekošu zobu krāsas maiņu zobu veidošanās laikā. Tomēr literatūrā par cilvēkiem ir norādīts, ka doksiciklīns, visticamāk, izraisa šīs anomālijas mazāk nekā citi tetraciklīna veidi dēļ tā samazinātās spējas helatēt kalciju.

Informācijai veterinārārstam

Veterināro zāļu lietošana jāpamato ar mērķa patogēnu identificēšanu un jutības pārbaudi. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāpamato ar epidemioloģisko informāciju un zināšanām par patogēnu uzņēmību vietējā/reģionālā līmenī.

Veterināro zāļu lietošana, neievērojot instrukcijā sniegtos norādījumus, var palielināt pret doksiciklīnu rezistentu baktēriju izplatību un samazināt ārstēšanas efektivitāti ar citiem tetraciklīniem, potenciālas krusteniskās rezistences dēļ.

Veterināro zāļu lietošana ir jāveic saskaņā ar oficiālajām valsts un reģionālajām pretmikrobu politikām.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret doksiciklīnu vai citiem tetraciklīniem vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm, un, rīkojoties ar šīm veterinārajām zālēm, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi — cimdī.

Ādas kairinājuma gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Nejauša norīšana, īpaši bērniem, var izraisīt tādas blakusparādības kā vemšanu. Lai izvairītos no nejaušas norīšanas, blisteri jāievieto atpakaļ ārējā iepakojumā un jāuzglabā drošā vietā. Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Grūsnība un laktācija

Laboratoriskajos pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta doksiciklīna teratogēna vai embriotoksiska iedarbība (embrija malformācijas vai deformācijas). Tomēr, tā kā nav pieejama informācija par mērķa sugām, lietošana grūsnības laikā nav ieteicama.

Lietot tikai pēc ārstējošā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Doksiciklīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām antibiotikām, īpaši baktericīdām zālēm, piemēram, β -laktāmiem (piemēram, penicilīnu, ampicilīnu). Var rasties krusteniskā rezistence ar citiem tetraciklīniem.

Doksiciklīna pusperiods tiek samazināts, vienlaikus lietojot barbiturātus (dažus sedatīvus vai trankvilizatorus), fenitoīnu un karbamazepīnu (divu veidu pretepilepsijas zāles).

Personām, kurām tiek veikta antikoagulantu terapija (asins šķidrinātāji), var būt nepieciešama devas pielāgošana, jo tetraciklīni nomāc protrombīna aktivitāti plazmā.

Jāizvairās no vienlaicīgas perorālo absorbentu, antacīdu (kuņģa aizsarglīdzekļi) un preparātu, tostarp daudzvērtīgu katjonu, lietošanas, jo tie samazina doksiciklīna pieejamību.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti)

Suņiem var rasties vemšana ar devu, kas 5 reizes pārsniedz ieteicamo devu. Pārdozēšanas gadījumā ar 5 reizes stiprāku devu suņiem tika ziņots par paaugstinātu ALAT, GGT, ALP un kopējā bilirubīna līmeni.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumus nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

Jautājiet savam veterinārārstam, kā atbrīvoties no nevajadzīgām veterinārajām zālēm. Šādi pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Aizpilda nacionāli.

15. CITA INFORMĀCIJA

Iepakojuma izmēri:

1 x 10 tabletes, 2 x 10 tabletes vai 10 x 10 tabletes.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi.