

Anness I

**Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott
medicinali veterinarju, speċi ta' annimali, mnejn jingħata,
detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati
Membri**

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
Il-Belġju	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Il-Belġju	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Il-Kroazja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Il-Kroazja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxycycline	250 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
IR-REPUBBLIKA ĊEKA	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
IR-REPUBBLIKA ĊEKA	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Id-Danimarka	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Id-Danimarka	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Franza	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Franza	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
Franza	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxycycline	250 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Il-Ġermanja	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Il-Greċja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Il-Greċja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Il-Greċja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxycycline	250 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
L-Irlanda	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
L-Irlanda	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
L-Italja	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg compresse per cani e gatti	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
L-Italja	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg compresse per cani	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
L-Italja	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg compresse per cani	Doxycycline	250 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
Il-Litwanja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Il-Litwanja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Il-Lussemburgu	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Il-Lussemburgu	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
In-Norveġja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
In-Norveġja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Il-Portugall	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Il-Portugall	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
Il-Portugall	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxycycline	250 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Ir-Rumanija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Ir-Rumanija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Ir-Rumanija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxycycline	250 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Ir-Repubblika Slovakkja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
Ir-Repubblika Slovakka	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Spanja	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spain	Ronaxan 20 mg comprimidos	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Spanja	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spain	Ronaxan 100 mg comprimidos	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
L-Iżvezja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
L-Iżvezja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.

Stat Membru UE/ŻEE	Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn għandu jingħata
In-Netherlands	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
In-Netherlands	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Pilloli	Klieb	Użu orali.
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Pilloli	Qtates u klieb:	Użu orali.

¹ Għar-Renju Unit, mill-1 ta' Jannar 2021, id-Dritt tal-Unjoni japplika biss għat-territorju tal-Irlanda ta' Fuq (NI) sal-punt previst fil-Protokoll dwar l-Irlanda/Ni.

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Ronaxan u l-ismijiet assoċjati tiegħu (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Ronaxan u l-ismijiet assoċjati tiegħu huma pilloli li fihom 20 mg, 100 mg jew 250 mg doxycycline hyclate bħala sustanza attiva. Doxycycline huwa ċiklina tat-tieni ġenerazzjoni bi spettru wiesa' li jappartjeni għall-familja tetracycline. Huwa attiv kontra numru kbir ta' patoġeni gram-pożittivi u gram-negattivi inklużi razzi rezistenti għat-tetraċiklini tal-ewwel ġenerazzjoni.

Fit-12 ta' Awwissu 2019, il-Ġermanja bagħtet notifika ta' riferiment skont l-Artikolu 34(1) tad-Direttiva 2001/82/KE lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (l-Aġenzija) għal Ronaxan u l-ismijiet assoċjati tiegħu. Il-Ġermanja rreferiet il-kwistjoni minhabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttiehdu mill-Istati Membri tal-UE li rriżultaw f'diskrepanzi fl-informazzjoni dwar il-prodott għal Ronaxan u ismijiet assoċjati tiegħu.

L-oqsma ewlenin ta' nuqqas ta' armonija fl-informazzjoni dwar il-prodott eżistenti jirrigwardaw l-ispeċijiet fil-mira, l-indikazzjonijiet u l-pożoloġija.

Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP) intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar din il-kwistjoni u biex jarmonizza l-informazzjoni dwar il-prodott għal Ronaxan u l-ismijiet assoċjati tiegħu.

2. Diskussjoni tad- disponibbli

Dan ir-riferiment jikkonċerna pilloli ta' Ronaxan ta' 20 mg, 100 mg u 250 mg.

Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor (SPC) sezzjoni 4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Għall-pilloli ta' Ronaxan ta' 20 mg, il-prodotti kollha kkonċernati kienu awtorizzati għall-ispeċijiet fil-mira "klieb u qtates", iżda kienu jeżistu differenzi żgħir fil-kliem għall-ispeċi fil-mira "klieb". Għalhekk, l-armonizzazzjoni tal-ispeċi fil-mira "klieb u qtates" tqieset aċċettabbli.

Għall-pilloli ta' Ronaxan 100 mg, l-armonizzazzjoni għal "klieb u qtates" kienet estensjoni għall-ispeċi fil-mira qtates f'xi Stati Membri. Peress li Ronaxan ġie rreġistrat għall-użu fil-qtates għal perjodu twil ta' żmien mingħajr thassib dwar in-nuqqas ta' effikaċja jew sigurtà abbażi ta' data dwar il-farmakoviġilanza, din l-armonizzazzjoni ġiet ikkunsidrata aċċettabbli wkoll.

Il-pilloli ta' Ronaxan 250 mg ġew awtorizzati għall-użu fil-klieb fil-prodotti kollha kkonċernati minn din ir-referenza u għalhekk ma ġiet proposta l-ebda emenda mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) peress li din kienet diġà armonizzata.

Sezzjoni 4.2 tal-SPC Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott

Indikazzjoni għal infezzjonijiet respiratorji

L-indikazzjoni proposta għall-klieb kienet: "Għall-kura ta' infezzjonijiet akuti u kroniċi fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju u l-kumplex ta' mard respiratorju tal-klieb inkluż rinite, tonsillite u bronkite assoċjati ma' Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp."

L-indikazzjoni proposta għall-qtates kienet: "Għall-kura ta' infezzjonijiet akuti u kroniċi fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju inkluż rinite, tonsillite u bronkite assoċjati ma' Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp."

B'appoġġ għall-indikazzjoni proposta għal infezzjonijiet respiratorji, il-MAH irrefera *data* dwar il-koncentrazzjoni minima inibitorja (MIC) fuq doxycycline għall-patoġeni fil-mira, *data* farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) inkluża analiżi ġdida inkluża fir-rapport tal-esperti tal-MAH, u *data* klinika pprezentata fl-applikazzjonijiet inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u fil-letteratura ppubblikata.

Id-*data* dwar is-suxxettibbiltà ġiet estratta minn programmi ta' sorveljanza fi Franza (rapporti ta' Resapath)², il-Ġermanja (rapporti ta' BVL)³, u l-istudju Compath II (Morrissey, *et al* 2016⁴) u III immexxi mill-grupp Centre Européen d'Études pour la Santé Animale (CEESA), inkluża *data* minn sa 12-il pajjiż Ewropew. Din tal-aħħar tqieset bħala l-aktar *data* rilevanti peress li kienet tinkludi distribuzzjonijiet tal-MIC minn diversi pajjiżi.

M'hemm l-ebda breakpoints kliniċi stabbiliti għal *Pasteurella* spp. u *Bordetella bronchiseptica* fil-qtates u fil-klieb, iżda meta mqabbel mal-valuri ta' limitu epidemjoloġiċi tentattivi ta' 1 µg/ml għal doxycycline għal *Pasteurella multocida* u valuri ta' limitu epidemjoloġiku ta' 1 µg/ml għal tetracycline għal *Bordetella bronchiseptica* disponibbli mill-Kumitat Ewropew għall-Ittestjar tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika, l-MICs ipprezentati għal iżolati minn klieb u qtates b'marda respiratorja miġbura fl-aħħar 5 snin kienu rappreżentattivi għall-popolazzjoni tat-tip selvaġġ (MIC₉₀ ġeneralment. 0.25 µg/ml għal *Pasteurella multocida* spp. u *P. multocida* u ≤1 µg/ml għal *Bordetella bronchiseptica*). Lanqas ma kien hemm xejriet sinifikanti ta' suxxettibbiltà mnaqqsa nnotati matul iż-żmien abbażi ta' paraguni ta' *data* MIC minn Compath II (*data* mill-2013-2014) u Compath III (*data* mill-2017-2018), rapporti annwali ta' Resapath mill-2013 sal-2018², u rapporti ta' BVL mill-2006/2007 sal-2018.

Skont l-analiżi PK/PD ġdida pprovduta mill-MAH, id-dożaġġ rakkomandat jippermetti l-kura ta' batterji fil-mira li jipprezentaw MIC <0.03 µg/ml fil-qtates u <0.125 µg/ml fil-klieb. Bl-użu ta' dawn il-cut-offs, l-effikaċja tal-kura tkun parzjali biss kontra l-patoġeni fil-mira fil-klieb (68% ta' *B. bronchiseptica* u 82% ta' *Pasteurella* spp. minn klieb b'infezzjonijiet respiratorji li jkunu wrew MIC <0.125 µg/ml fid-*data* ta' Compath III) u ma tkunx appoġġata fil-qtates (l-ebda iżolat ta' *Pasteurella* spp. minn qtates b'infezzjonijiet respiratorji li jkunu wrew MIC <0.03 µg/ml fid-*data* ta' Compath III). Dan kien ikkunsidrat ta' xi tħassib, iżda ġie rikonoxxut ukoll li jista' jkun hemm xi karatteristiċi speċifiċi tas-sistema respiratorja li ma jġiux ikkunsidrati fl-analiżi PK/PD bħal konċentrazzjonijiet tal-medicina potenzjalment oghla fil-fluwidu tal-kisja epiteljali, peress li ġie indikat għall-klassi ta' tetraċiklina tigeċiklina fil-bnedmin (Rodvold, *et al* 2017)⁵.

L-istudji kliniċi li twettqu għal Ronaxan bħala parti mill-applikazzjonijiet inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u li huma ta' rilevanza għall-indikazzjoni respiratorja, inkludew 14-il prova mhux ikkontrollata li twettqu fl-1984 u fl-1985, inkluż 31 kelb u 101 qattus invistati bħala outpatients fil-

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.

prattiki ta' diversi tobbja esperti jew fl-Iskejjel Veterinarji Nazzjonali f'Nantes u f'Toulouse kif ukoll prova komparattiva waħda fejn il-qtates u l-klieb ġew ikkurati b'Ronaxan jew b'amoxicillin. L-annimali ġew ikkurati b'doża ta' kuljum ta' 10 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem (bw) għal durata ta' 3 sa 30 jum. Ġiet irrapportata rata ta' kura totali globali ta' 85 %, titjib notevoli fil-falliment ta' 13 % u 2 %. Madankollu, l-appoġġ għall-effikaċja miksub minn dawn il-provi tqies li kien limitat minħabba n-nuqqasijiet fit-tfassil tal-istudju (nuqqas ta' grupp ta' kontroll, inklużjoni/esklużjoni mhux deskritta biżżejjed tal-annimali tal-istudju u punti ta' tmiem tal-effikaċja, nuqqas ta' dijanjozi batterjoloġika, u durata tal-kura mhux uniformi).

L-MAH irrefera wkoll għal-letteratura ppubblikata^{6,7,8,9,10,11}. L-ebda waħda mis-sitt referenzi citati ma pprezentat *data* dwar l-effikaċja klinika kkunsidrata bħala rilevanti għall-indikazzjoni proposta. Madankollu, ġie rikonoxxut li l-letteratura pprovduta appoġġat l-użu ta' tetraciklini għall-kura ta' mard tal-apparat respiratorju fil-klieb u l-qtates. Din tal-aħħar ġiet ikkonfermata wkoll mis-soċjetà internazzjonali għall-mard infettiv tal-annimali tal-kumpanija (ISCAID) li tirrakkomanda l-użu ta' doxycycline (bid-doża proposta ta' 10 mg għal kull kg bw) bħala kura tal-ewwel linja għal infezzjoni respiratorja batterika akuta u kronika fil-parti ta' fuq tal-qtates u l-klieb (Lappin *et al.* 2017)¹².

Għalkemm id-*data* pprovduta dwar l-effikaċja kienet ikkunsidrata limitata, is-CVMP ikkunsidra li fil-qafas ta' referenza skont l-Artikolu 34, tista' tinzamm indikazzjoni fuq il-bażi ta' użu stabbilit sew flimkien ma' nuqqas ta' evidenza biex jintwera riskju, bħal informazzjoni ġdida ta' farmakovigilanza fir-rigward ta' nuqqas suspettat ta' effikaċja mistennija. Ronaxan ġie awtorizzat għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji fil-qtates u l-klieb fl-Istati Membri kollha fejn Ronaxan huwa awtorizzat b'rata globali rrappurtata ta' suspett ta' nuqqas ta' effikaċja mistennija ta' 0.02 annimali affettwati għal kull 10,000 annimal ikkurat abbażi ta' *data* dwar il-farmakovigilanza bejn l-1 ta' Jannar 1999 u l-31 ta' Ottubru 2020. Barra minn hekk, ġie rikonoxxut li doxycycline fid-dożaġġ propost huwa rrakkomandat bħala kura tal-ewwel linja għal infezzjonijiet fl-apparat respiratorju fi klieb u qtates fil-linji gwida internazzjonali għall-użu antimikrobiku (Lappin *et al.* 2017)¹². Abbażi ta' dan, ġie konkluż li l-indikazzjoni għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji għaž-żewġ speċi fil-mira tista' tiġi aċċettata.

Madankollu, l-indikazzjoni armonizzata proposta mill-MAH ma tqisitx kompletament xierqa minħabba dan li ġej:

La l-indikazzjoni għall-kumpless tal-mard respiratorju infettiv tal-klieb (CIRDC) u lanqas il-bronkite ma ġew inklużi f'xi SPC awtorizzat fuq livell nazzjonali. Dawn iż-żidiet ma setgħux jiġu aċċettati peress li l-għan ta' riferiment skont l-Artikolu 34 huwa li jiġu armonizzati d-differenzi bejn l-informazzjoni dwar il-prodott fl-Istati Membri differenti, u għalhekk mhuwiex possibbli li jiżdiedu indikazzjonijiet ġodda li ma kinux awtorizzati qabel fi kwalunkwe Stat Membru.

L-indikazzjoni armonizzata proposta kienet tinkludi infezzjonijiet akuti u kroniċi fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju. Peress li ma sar l-ebda divrenzjar bejn infezzjonijiet akuti u kroniċi fil-maġġoranza tal-SPCs awtorizzati fuq livell nazzjonali, il-proposta biex titwessa' l-indikazzjoni biex jiġu identifikati b'mod speċifiku infezzjonijiet respiratorji akuti u kroniċi ma tqisitx xierqa.

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.

Minhabba li għiet proposta indikazzjoni kontra *Pasteurella* spp., indikazzjoni separata kontra *P. multocida* ma għietx ikkunsidrata meħtieġa.

It-tneħħija ssuġġerita ta' infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju tqieset bħala dubjuża, minhabba li l-kura bl-antimikrobiċi ta' infezzjonijiet respiratorji spiss tiġi indikata biss meta l-infezzjoni taffettwa l-parti t'isfel tal-apparat respiratorju.

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, is-CVMP qabel dwar l-indikazzjoni li għejja għaž-żewġ speċi fil-mira fl-SPC armonizzat: "*Għall-kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopnewmonja kkawżati minn Bordetella bronchiseptica u Pasteurella spp. suxxettibbli għal doxycycline.*"

Indikazzjoni għal infezzjonijiet tal-ġilda

L-indikazzjoni proposta għall-klieb kienet: "*Għall-kura ta' infezzjonijiet tal-ġilda superficjali akuti u subakuti inkluża dermatite purulenti, assoċjata ma' Staphylococcus spp.*"

L-indikazzjoni proposta għall-qtates kienet: "*Għall-kura ta' infezzjonijiet tal-ġilda superficjali akuti u subakuti inkluża dermatite purulenti assoċjata ma' Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp.*".

B'appoġġ għall-indikazzjonijiet proposti għall-infezzjonijiet tal-ġilda, l-MAH irrefera għal *data* MIC dwar doxycycline għall-patoġeni fil-mira, *data* PK/PD, u *data* klinika ppreżentata fl-applikazzjonijiet inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u fil-letteratura ppubblikata.

Id-*data* dwar is-suxxettibbiltà għet ippreżentata prinċipalment mill-istudju Compath III imwettaq mill-grupp CEESA inkluż *data* minn sa 12-il pajjiż Ewropew, iżda wkoll minn programmi ta' sorveljanza Franciżi (rapporti ta' Resapath 2013-2018)².

Għal staphylococci fil-klieb, l-Istitut tal-Istandards Kliniċi u tal-Laboratorju (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) stabbilixxa valuri kritiċi għal doxycycline għal infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti rotob ikkawżati minn *Staphylococcus pseudintermedius* kif ġej: ≤ 0.125 µg/ml għal suxxettibbli, 0.25 għal sustanza intermedja, u ≥ 0.5 għal reżistenti. Abbażi ta' dawn il-valuri tal-limitu, 40.5% tal-iżolati tal-grupp *S. intermedius* ippreżentati fl-istudju Compath III (n=440) tqiesu bħala reżistenti. Il-livell għoli ta' reżistenza ġie kkonfermat ukoll minn *data* ppubblikata minn Franza (Ganiere *et al.* 2005)¹³ u d-Danimarka (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴ li jindikaw proporzjon ta' reżistenza f'*S. pseudintermedius* minn klieb ta' 46 % (total n=50) u madwar 40 % (total n=93), rispettivament (*data* bbażata fuq iżolati miġbura bejn l-2002-2012). Skont *data* minn Resapath għal *S. pseudintermedius* minn infezzjonijiet tal-ġilda u tat-tessut artab mill-klieb, il-proporzjon ta' razez ikklassifikati bħala sensittivi naqas minn 90 % (n=58) fl-2017 għal 60 % (n=62) fl-2018.

Għall-qtates, il-MICs għal *P. multocida* u għal *Pasteurella multocida* spp. minn infezzjonijiet tal-ġilda kienu simili għal dawg irrappurtati għal infezzjonijiet respiratorji (MIC₅₀=0.12 µg/ml u MIC₉₀=0.25 µg/ml). L-MIC₅₀ u L-MIC₉₀ irrappurtati għal staphylococci kienu ta' 0.06 µg/ml u 0.5 µg/ml għal *S. aureus* (n=48), 0.06 µg/ml u 0.25 µg/ml għal *S. felis* (n=33) u għal staphylococci negattivi għall-koagulażi (n=44), u 0.06 µg/ml u 4 µg/ml għall-grupp *S. intermedius* (n=24). Ma hemm l-ebda valuri tal-limitu disponibbli għall-qtates, iżda abbażi tal-analiżi PK/PD ipprovduta, id-dożaġġ rakkomandat jippermetti l-kura ta' batterji fil-mira li jippreżentaw MIC<0.03 µg/ml fil-qtates. Bl-użu ta' dan il-cut-off, l-effikaċja tal-kura ma għietx appoġġata fil-qtates.

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.

L-istudji kliniċi li saru għal Ronaxan bħala parti mill-applikazzjonijiet inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq inkludew 43 kelb ikkurati għal pijoderma jew "pseudopijoderma" u 22 kelb u 10 qtates ikkurati għal axxessi, fistulas jew feriti infettati. It-tul tal-kura varja bejn 5 ijiem u 20 jum. Ir-rata ta' rispons kienet 56% għall-pijoderma u 69% għal axxessi, fistuli jew feriti infettati. L-appoġġ għall-effikaċja għall-indikazzjonijiet proposti miksba minn dawn il-provi tqies limitat ħafna minħabba nuqqasijiet fid-disinn tal-istudju (nuqqas ta' grupp ta' kontroll, inklużjoni/esklużjoni mhux deskritta biżżejjed tal-annimali tal-istudju u punti ta' tmiem tal-effikaċja, nuqqas ta' dijanjożi batterjoloġika, u durata tal-kura mhux uniformi). Barra minn hekk, l-ebda qattus b'pijoderma ma ġie inkluż u r-rata ta' rispons għall-kura tal-pijoderma tal-klieb ġiet ikkunsidrata bħala baxxa.

Il-MAH irrefera wkoll għal-letteratura ppubblikata iżda l-ebda waħda mill-erba' referenzi ċċitati ma pprezentat *data* dwar l-effikaċja klinika ta' rilevanza għall-indikazzjoni proposta. Ġie nnutat ukoll li l-linji gwida ISCAID għal follikulite batterika superficjali fil-klieb (Hillier *et al* 2014)¹⁵ ma jirrakkomandawx doxycycline bħala kura tal-ewwel linja iżda bħala għażla ta' kura tat-tieni linja. Barra minn hekk, it-tul tal-kura rakkomandat fil-linji gwida msemminja hawn fuq għal pijoderma tal-klieb superficjali huwa sostanzjalment itwal minn dak awtorizzat għal Ronaxan għall-infezzjonijiet tal-ġilda (jiġifieri 21 jum meta mqabbel ma' 5-10 ijiem).

Ronaxan ma kienx awtorizzat għall-kura ta' infezzjonijiet tal-ġilda fil-maġġoranza tal-Istati Membri fejn il-prodott huwa awtorizzat. Għall-klieb, *data* dwar is-suxxettibbiltà wriet li r-reżistenza għal doxycycline fil-patoġenu fil-mira ewlieni hija komuni (40.5 % għall-grupp *S. pseudintermedius*) u mifruxa fl-Ewropa. Kien hemm skarsità ta' *data* klinika biex tiġi appoġġata l-effikaċja għall-indikazzjoni proposta għall-użu u barra minn hekk, incertezza dwar jekk it-tul tal-kura awtorizzat ikunx biżżejjed. Għall-qtates, l-indikazzjoni tal-ġilda proposta ma kinitx appoġġata mid-*data* PK/PD ipprovduta u d-*data* klinika rilevanti għall-indikazzjoni proposta kienet nieqsa. L-effikaċja ta' Ronaxan fir-reġim ta' dożaġġ propost għall-indikazzjoni proposta fil-klieb u fil-qtates kienet ikkunsidrata li ġiet appoġġata b'mod inadegwat, li tqieset ta' tħassib speċjali għal antimikrobiku meta jitqies ir-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza. Abbażi ta' dan, is-CVMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-indikazzjonijiet tal-ġilda proposti fil-klieb u fil-qtates huwa negattiv u dawn l-indikazzjonijiet għandhom jiġihallaw barra.

Indikazzjoni għall-erlikjożi

Il-kura ta' mard li jingarr minn vettur assoċjat ma' *Ehrlichia canis* ġiet awtorizzata f'għadd ta' Stati Membri u l-approvazzjoni tagħha ġiet ibbażata fuq *data* mil-letteratura.

B'appoġġ għall-indikazzjoni għall-kura ta' mard li jingarr minn vettur assoċjat ma' *E. canis* fil-klieb, il-MAH irrefera għal *data* dwar l-effikaċja minn letteratura ppubblikata li tinkludi kemm infezzjonijiet sperimentali kif ukoll naturali. Tmien rapporti kienu disponibbli bi klieb infettati b'mod sperimentali bl-*E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Id-daqsijiet tal-gruppi kienu ġeneralment żgħir u l-iskedi ta' kura kienu

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

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

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

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

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

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

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

varjati bejn l-istudji. Fi tnejn biss mir-rapporti, intużat il-pożoloġija proposta għall-kura b'doxycycline. F'dawn iż-żewġ studji, 8 minn 10 klieb u 4 minn 5 klieb, rispettivament, ġew ikkurati (kif ivverifikat b'analizi ta' reazzjoni katina bil-polimerazi negattiva (PCR)). Fl-istudji li jifdal, doxycycline ingħata f'dożi aktar baxxi, jew ġie maqsum f'żewġ dożi ta' kuljum, jew b'tul ta' kura iqsar. L-ebda grupp ta' kontroll ma ġie inkluz f'dawn l-istudji sperimentali.

Minhabba n-nuqqasijiet fid-disinn u fir-rapportar tal-istudju, dawn l-istudji sperimentali tqiesu ta' appoġġ biss għall-indikazzjoni proposta tal-kura ta' mard li jingarr minn vettur assoċjat ma' *E. canis* fil-klieb. Madankollu, f'dawn l-istudji sperimentali, il-klieb b'sinjali kliniċi ta' erlikjozi monoċitika tal-klieb (CME), dehru li kellhom titjib kliniku fi żmien ftit jiem mill-bidu tal-kura b'doxycycline.

Ġew ipprezentati erba' rapporti ta' studji fuq klieb infettati b'mod naturali. F'wieħed minn dawn l-istudji (Breitschwerdt *et al.*) (1998b)²⁴, il-kura b'doxycycline dehret li fejket l-erba' klieb infettati b'*E. canis* (kif ivverifikat b'PCR negattiva). Madankollu, kelb wieħed għal darb'oħra kellu PCR pożittiva wara 6 xhur ta' segwitu u l-infezzjoni mill-ġdid ma setgħetx tiġi eskluża. Il-klieb f'dan l-istudju dehru li rrispondew klinikament għall-kura.

Fi studju ieħor (Sainz *et al.* (2000)²⁵, id-dijanjożi saret abbażi ta' seroloġija li tqieset bħala nuqqas ta' dan l-istudju peress li d-dijanjożi ma kinitx ikkonfermata bil-PCR, u l-*Ehrlichia* spp. huma magħrufa li juru reattività inkroċjata fuq is-seroloġija, u għalhekk infezzjoni bi speċijiet minbarra l-*E. canis* ma setgħetx tiġi eskluża. 32 mit-93 kelb inkluzi ġew kkurati b'doxycycline fid-doża proposta. Il-klieb b'sinjali mhux speċifiċi ġeneralment marru għall-aħjar fi żmien qasir (jiġifieri bejn jum u jumejn) u l-għadd ta' pjastrini reġa' lura għan-normal. Ma ġiet ipprezentata l-ebda *data* dwar l-eliminazzjoni ta' *E. canis*.

It-tielet studju (Van der Krogt (2010)²⁶ inkluda 50 kelb b'infezzjoni suspettata ta' *E. canis* mill-gżira ta' Curaao. Id-dijanjożi saret abbażi ta' sinjali kliniċi, ematoloġija u/jew test ta' malajr għal antikorpi tal-immunoglobulina G. Għalhekk, mhux il-każijiet kollha inkluzi ġew ikkonfermati li fil-fatt għandhom infezzjoni b'*E. canis*. Il-klieb ġew ikkurati b'doxycycline (5- 10 mg għal kull kg bw kuljum) għal perjodu ta' ġimgħa sa tliet ġimgħat. Ma setgħet tinstiet l-ebda konklużjoni definita minn dan l-istudju minhabba incertezzi li jikkonċernaw id-dijanjożi u t-tul tal-kura fir-rigward tal-eżitu (ftit wisq klieb kienu disponibbli għal analiżijiet ta' segwitu).

Ir-raba' rapport (Villaescusa *et al.*) (2015)²⁷ inkluda 20 kelb b'CME, infettati b'mod naturali b'*E. canis*. Id-dijanjożi kienet ibbażata fuq sinjali kliniċi u seroloġija jew PCR. Il-klieb kienu kkurati skont il-pożoloġija proposta u l-maġġoranza tal-klieb ikkurati rkupraw klinikament.

B'mod ġenerali, id-*data* mil-letteratura kkwotata mill-MAH ipprovdiet appoġġ limitat għall-indikazzjoni proposta għal *E. canis* fil-klieb. Kien hemm nuqqas ta' *data* rilevanti dwar is-suxxettibbiltà u ma kienx hemm provi kliniċi kkontrollati disponibbli biex jappoġġaw l-indikazzjoni. Kien hemm disponibbli serje ta' każijiet li dehru li jindikaw titjib kliniku fil-klieb b'CME akuta jew subklinikali kkurati b'doxycycline fid-

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

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

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

²⁵ Sainz A., Tesouro M., 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.

doża proposta. Madankollu, is-CVMP irrikonoxxa li Ronaxan ġie indikat għall-kura ta' infezzjonijiet b'*E. canis* f'diversi Stati Membri mingħajr ebda tħassib dwar in-nuqqas ta' effikaċja rrapportat. Għalhekk, is-CVMP ikkonkluda li l-indikazzjoni għall-kura tal-erlikjożi tal-klieb ikkawżata minn *Ehrlichia canis* fil-klieb kienet aċċettabbli għall-SPC armonizzat.

B'appoġġ għall-indikazzjoni għall-kura ta' mard li jinġarr minn vettur assoċjat ma' *E. canis* fil-qtates, l-MAH irrefera għal *data* dwar l-effikaċja minn letteratura ppubblikata li tikkonsisti minn seba' rapporti^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tlieta mir-rapporti kienu studji ta' każijiet jew serje ta' każijiet żgħar li kienu jinvolvu qtates b'erlikjożi granulocitika, ikkawżata minn *Anaplasma phagocytophilum* u għalhekk, ma tqisux rilevanti. Tnejn mir-rapporti kienu dokumenti ta' reviżjoni u ma kien fihom l-ebda *data* proprjetarja. Żewġ rapporti baqgħu għall-appoġġ tal-indikazzjoni proposta.

Fil-pubblikazzjoni minn Beaufils (1999)²⁸, huwa deskritt studju li jinkludi 11-il qattus b'sinjali kliniċi u b'seroloġija pożittiva għal *E. canis*. Seba' qtates ġew ikkurati b'doxycycline. Il-qtates ġew ikkurati klinikament wara ftit jiem ta' kura. Huwa magħruf li antikorpi għal infezzjonijiet ta' rickettsial jistgħu jiġu skoperti permezz ta' tekniki ta' immunofluworexxenza u ta' assaġġ immunosorbenti marbut mal-enzimi (ELISA) iżda li *E. canis* jista' jagħmel reazzjoni inkroċjata ma' speċijiet oħrajn ta' *Ehrlichia*. Il-PCR ma ntuzatx biex jiġu kkonfermati l-każijiet f'dan l-istudju li huwa meqjus bħala nuqqas.

Fil-pubblikazzjoni minn Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹, 3 qtates infettati b'mod naturali b'*E. canis* (razez tal-Istati Uniti) u kkurati b'doxycycline ġew inkluzi. Il-qtates kollha kienu negattivi għal antikorpi speċifiċi għal *E. canis*, iżda l-infezzjoni b'organizmu simili għal *E. canis* ġiet ikkonfermata b'PCR. Il-qtates ġew ikkurati b'doxycycline f'dożi oġġla minn dawg proposti attwalment. Il-qtates kollha ngħataw mediċini oħra fl-istess ħin, inkluż prednisolone, li jistgħu jinfluwenzaw ir-riżultati. Il-qtates tjiebu klinikament fi żmien ftit jiem wara li nbdiet il-kura.

Id-*data* pprezentata mill-MAH ipprovdiet appoġġ limitat ħafna għall-indikazzjoni proposta għall-kura ta' infezzjoni b'*E. canis* fil-qtates. L-ebda *data* PK jew PD rilevanti ma kienet disponibbli biex tappoġġa d-doża u l-effikaċja u ma kien hemm l-ebda prova klinika kkontrollata disponibbli biex tappoġġa l-indikazzjoni li kienet ibbażata fuq ftit rapporti tal-każijiet. Id-*data* f'rapport wieħed biss, inkluż 11-il qattus, toriġina mill-Ewropa, u d-dijanjożi f'dawn il-każijiet saret biss mis-seroloġija u għalhekk ir-reazzjoni inkroċjata ma' *Ehrlichia* spp. oħra ma setgħetx tiġi eskluża. Kura batterjoloġika wara l-kura mhijiex ċerta iżda preżumibbilment mhijiex kompluta fil-qtates ikkurati kollha. Minħabba dawn in-nuqqasijiet, is-CVMP ikkonkluda li l-indikazzjoni tal-erlikjożi tal-qtates għandha tiġi barra.

Sezzjoni 4.3 tal-SPC Kontraindikazzjonijiet

L-MAH issuggerixxa lista ta' kontraindikazzjonijiet (sensittività eċċessiva, insuffiċjenza tal-kliwi jew tal-fwied, mard assoċjat ma' rimettar jew disfaġġa, fotosensittività magħrufa, użu fi ġriewi u frieħ ta' qtates qabel it-tlestija ta' formazzjoni tal-enamel tas-snien) li kollha kienu inkluzi f'SPCs approvati. Is-CVMP ikkonkluda li l-lista ta' kontraindikazzjonijiet kienet ikkunsidrata aċċettabbli b'aġġustamenti żgħar skont l-aħħar mudell tal-QRD.

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

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

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

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

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

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

Sezzjoni 4.4 tal-SPC Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

Il-MAH ippropona twissija speċjali fl-SPC armonizzat rigward ir-rakkomandazzjonijiet dwar il-kura ta' *E. canis*, inkluż dikjarazzjoni dwar il-ħtieġa li tiġi kkurata erlikjosi severa jew kronika għal perjodu itwal minn 28 jum. It-test ittiehded minn sezzjonijiet differenti minn SPCs approvati qabel u s-CVMP aċċettah b'emendi minuri.

Sezzjoni 4.5 tal-SPC Prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Il-parir li jingħataw pilloli mal-ikel biex jiġi evitat ir-rimettar kif issuġġerit mill-MAH kien ikkunsidrat aċċettabbli u diġà preżenti fl-SPCs tal-biċċa l-kbira tal-Istati Membri.

Dikjarazzjoni li l-użu ta' tetraċiklini matul il-perjodu ta' żvilupp tas-sniien jista' jikkawża skulurament tas-sniien kienet meqjusa aċċettabbli.

It-twissijiet rigward ir-reżistenza antimikrobika ġew introdotti skont ir-rakkomandazzjonijiet fil-linja gwida tas-CVMP dwar l-SPC għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom sustanzi antimikrobiċi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

It-test propost mill-MAH għal "*Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-animali*" ġie rivedut skont il-linja gwida tas-CVMP dwar is-sigurtà tal-utent għall-prodotti mediċinali veterinarji u l-aħħar mudell tal-QRD u ġie estiż sabiex jinkludi wkoll informazzjoni dwar ir-riskju għal sensitizzazzjoni inkroċjata u informazzjoni dwar effetti avversi potenzjali fir-rigward ta' ingestjoni aċċidentali.

Sezzjoni 4.6 tal-SPC Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Ġew inklużi reazzjonijiet avversi rilevanti ddikjarati f'SPCs awtorizzati fuq livell nazzjonali. Frekwenza ta' "rari ħafna" ġiet aċċettata għal reazzjonijiet avversi gastrointestinali, abbażi ta' *data* ta' farmakovigilanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fin-nuqqas ta' *data* minn studji kliniċi robusti, is-CVMP ikkonkluda li frekwenza aktar rappreżentattiva x'aktarx kienet disponibbli mid-*data* ta' farmakovigilanza, minħabba l-użu mifrux tal-prodott sa mill-awtorizzazzjoni tiegħu.

Sezzjoni 4.7 tal-SPC Użu fit-tqala, fit-treddiġ u fi żmien il-bidien

Il-MAH issuġġerixxa li ma jirrakkomandax l-użu ta' Ronaxan waqt it-tqala u skont SPCs approvati qabel u din il-proposta ġiet appoġġata mis-CVMP.

Sezzjoni 4.8 tal-SPC Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

Fir-rigward tal-interazzjoni ma' mediċini antiepilettiċi, ġie ssuġġerit li tiġi inkluża carbamazepine flimkien mal-barbiturati u phenytoin. Barra minn hekk, ġie nnutat li f'xi Stati Membri, fl-SPCs ġiet inkluża twissija li doxycycline jista' jżid l-effett ta' agenti antitrombotiċi minħabba li tetracyclines inaqqsu l-attività ta' protrombina fil-plażma. Barra minn hekk, ġie ssuġġerit li tiġi inkluża dikjarazzjoni ġenerali li l-ketajins multivalenti (bħall-kalcju, il-manjeżju, l-aluminju u l-ħadid) inaqqsu l-assorbiment ta' doxycycline, kif iddikjarat fl-SPCs f'diversi Stati Membri.

Filwaqt li ma ġiet ipprovduta l-ebda riċensjoni xjentifika sabiex tiġġustifika l-formolazzjoni tal-kliem propost hawn fuq, l-interazzjonijiet deskritti huma magħrufa sew fil-prattika veterinarja. Għalhekk, is-CVMP issuġġerixxa li din l-informazzjoni tinżamm fl-SPC armonizzat.

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

Sezzjoni 4.9 tal-SPC Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Rigward l-iskeda ta' dożaġġ, il-proposta għall-indikazzjonijiet kollha kienet ta' 10 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum għall-klieb u l-qtates. It-tul ta' żmien propost għall-kura kien ta' 7 ijiem għal infezzjonijiet respiratorji akuti, 10 ijiem għal infezzjonijiet respiratorji kroniċi, 21 jum għal infezzjonijiet tal-ġilda, u 28 jum għal erlikjoži.

B'appoġġ għad-dożaġġ propost, il-MAH irrefera għall-karatteristiċi PK/PD ta' doxycycline kif ipprezentat fl-applikazzjonijiet inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, analiżi PK/PD ġdida kif ukoll letteratura ppubblikata.

L-analiżi PK/PD il-ġdida mill-MAH ibbażata fuq id-doża ta' 10 mg għal kull kg bw kuljum, uriet li MIC ta' 0.125 µg/ml għall-klieb u 0.03 µg/ml għall-qtates ipprovdiet probabbiltà ta' kisba fil-mira ta' mill-inqas 90%.

Għall-klieb, l-analiżi PK/PD ipprovdiet xi appoġġ għall-effikaċja tad-doża ta' 10 mg għal kull kg bw, għalkemm kien hemm indikazzjonijiet li tista' tkun preferibbli doża oġhla, peress li l-qtugħ ta' 0.125 µg/ml ma kopriex il-popolazzjoni sħiħa tat-tip selvaġġ għall-patoġeni fil-mira. Madankollu, ġie nnotat li dan kien ukoll il-każ għad-doża oġhla ta' 20 mg għal kull kg bw li kienet awtorizzata f'żewġ Stati Membri. Għall-qtates, l-analiżi PK/PD ma appoġġatx id-doża ta' 10 mg għal kull kg bw minħabba rbit oġhla tal-proteina fil-qtates meta mqabbel mal-klieb. Barra minn hekk, bid-doża oġhla ta' 20 mg għal kull kg bw, il-maġġoranza tal-patoġeni fil-mira għandhom MICs oġhla mil-limitu PK/PD (0.06 µg/ml għad-doża ta' 20 mg/kg).

Ma kien hemm l-ebda studju dwar il-karatterizzazzjoni tad-doża klinika disponibbli mill-applikazzjonijiet inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Id-doża ta' 10 mg għal kull kg bw kuljum intużat fil-provi kliniċi originali għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji u tal-ġilda iżda ma setgħet tinstilet l-ebda konklużjoni soda dwar l-effikaċja minn dawn il-provi minħabba nuqqasijiet fid-disinni tal-istudju. Madankollu, xi appoġġ għad-doża ta' 10 mg għal kull kg bw kuljum jista' jinkiseb mis-serje ta' każijiet ipprezentati b'appoġġ għall-effikaċja kontra l-erlikjoži tal-klieb. Barra minn hekk, ġie nnotat ukoll li doża ta' 10 mg għal kull kg bw kuljum hija rakkomandata f'linji gwida ta' kunsens internazzjonali dwar il-kura ta' infezzjonijiet respiratorji (Lappin *et al*, 2017)¹².

Bħala konklużjoni, l-analiżi PK/PD ipprovdiet xi appoġġ għad-doża ta' 10 mg għal kull kg bw kuljum fil-klieb iżda mhux fil-qtates. Iż-żieda tad-doża għal 20 mg għal kull kg bw ma żżidx b'mod sostanzjali l-proporzjon ta' iżolati batteriċi li huma kkunsidrati "suxxettibbli" għal doxycycline għall-klieb u għall-qtates u jkun hemm riskju li doża miżjuda tista' twassal għal tolleranza gastrointestinali mnaqqsa għall-prodott (Savadelis *et al*, 2018)³⁵. Abbażi ta' dan u l-fatt li d-doża ta' 10 mg għal kull kg bw kuljum ġiet awtorizzata fil-maġġoranza tal-Istati Membri fejn intużat għal għadd ta' snin fil-klieb u l-qtates mingħajr ebda tħassib rigward rapporti ta' nuqqas ta' effikaċja, is-CVMP ikkonkluda li d-doża ta' 10 mg għal kull kg bw għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji fil-klieb u l-qtates u l-erlikjoži fil-klieb tista' tiġi aċċettata.

Rigward it-tul tal-kura, ma kienx ikkunsidrat xieraq li titwessa' l-indikazzjoni respiratorja sabiex jiġu identifikati b'mod speċifiku infezzjonijiet respiratorji akuti u kroniċi u għalhekk, is-CVMP ikkonkluda li ma ġewx aċċettati rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ separati għal infezzjonijiet akuti u kroniċi. Abbażi tat-tul ta' żmien tal-kura attwalment approvat, is-CVMP ikkonkluda li t-tul ta' żmien tal-kura għal infezzjonijiet fl-apparat respiratorju fil-klieb u fil-qtates għandu jiġi ddikjarat bħala 5-10 ijiem. Dan it-

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

tul tal-kura jippermetti wkoll li jsir ġudizzju kliniku mill-kirurgu veterinarju, mingħajr ma jiġi stipulat tul ta' kura itwal li jista' ma jkunx meħtieġ.

Għall-infezzjonijiet tal-ġilda, il-MAH ippropona tul ta' kura ta' 21 jum b'referenza għar-rakkomandazzjonijiet minn ISCAID (Hillier *et al.* 2014)¹⁵. Dan kien tul ta' kura ġdid mhux inkluż f'xi wieħed mill-SPCs awtorizzati attwalment u għalhekk ma setax jiġi aċċettat f'din il-proċedura. Madankollu, is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-indikazzjoni għal infezzjonijiet tal-ġilda fil-qtates u fil-klieb huwa negattiv u kwalunkwe referenza għal din l-indikazzjoni fl-informazzjoni dwar il-prodott għandha tithalla barra.

Għall-kura ta' *E. canis* fil-klieb, it-tul ta' kura propost ta' 28 jum kif approvat qabel f'diversi Stati Membri kien ikkonsidrat aċċettabbli mis-CVMP. Għalkemm setgħu jiġu identifikati nuqqasijiet fid-*data* klinika ppreżentata, is-CVMP ikkonkluda li jista' jinkiseb appoġġ raġonevoli għal dan it-tul ta' żmien tal-kura mill-istudji pprovduti.

Sezzjoni 4.10 tal-SPC Doża eċċessiva

It-test issuġġerit mill-MAH għas-sezzjoni 4.10 tal-SPC, fl-SPC armonizzat għall-pilloli Ronaxan ġie amalgamat mill-SPCs fl-Istati Membri kollha fejn Ronaxan huwa awtorizzat. Id-*data* oriġinat mill-istudji dwar is-sigurtà fuq l-annimali fil-mira inklużi fl-applikazzjonijiet inizjali għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Is-CVMP ikkonsidra l-formolazzjoni tal-kliem bħala aċċettabbli, b'emendi żgħar.

Sezzjoni 5.1 tal-SPC Kwalitajiet farmakodinamiċi

It-test propost għal din is-sezzjoni ġie aġġornat skont il-linja gwida tas-CVMP dwar l-SPC għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom sustanzi antimikrobiċi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Ġiet inkluża informazzjoni xierqa dwar il-ġenetika molekulari ta' *data* miksuba dwar ir-reżistenza u s-suxxettibilità għall-batterji fil-mira. Is-CVMP ikkonkluda li t-test propost kien aċċettabbli bl-emendi (jiġifieri ż-żieda ta' informazzjoni dwar meta ngabret id-*data* dwar is-suxxettibilità, it-tħassir tad-*data* dwar is-suxxettibilità għall-patoġeni fil-mira li ma għadhomx inklużi fl-indikazzjonijiet, it-tħassir tad-dikjarazzjoni li ma ġietx skoperta l-koreżistenza, u t-tħassir tar-referenza għall-qtugħ tal-PK/PD minhabba li din l-informazzjoni kienet ikkonsiderata diffiċli biex jiġi interpretat minn min jippreskrivi).

Sezzjoni 5.2 tal-SPC Tagħrif farmakokinetiku

Is-CVMP ikkonkluda li t-test propost mill-MAH għal din is-sezzjoni fir-rigward tal-assorbiment, id-distribuzzjoni u l-eliminazzjoni, kien ikkonsidrat aċċettabbli b'emendi.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji

Introduzzjoni

Din il-valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji ssir fil-kuntest tal-Artikolu 34 tad-Direttiva 2001/82/KE, li għandha tarmonizza fl-UE l-kundizzjonijiet ta' awtorizzazzjoni għall-prodott mediċinali veterinarju Ronaxan u ismijiet assoċjati tiegħu. Ir-referenza twassal għall-armonizzazzjoni sħiħa tal-informazzjoni dwar il-prodott. Din l-evalwazzjoni tiffoka fuq kwistjonijiet li jikkonċernaw l-armonizzazzjoni li tista' tibdel il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji.

Ronaxan huma pilloli li fihom 20 mg, 100 mg jew 250 mg doxycycline hyclate bħala sustanza attiva. Doxycycline jappartjeni għall-familja tetracycline u huwa attiv kontra numru kbir ta' patoġeni gram-pożittivi u gram-negattivi.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

L-indikazzjonijiet li ġejjin għal Ronaxan jistgħu jiġu appoġġati abbażi tad-*data* pprovduta:

Klieb:

Għall-kur ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopnewmonja kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

Għall-kura tal-erlikjosi tal-klieb ikkawżata minn *Ehrlichia canis*.

Qtates:

Għall-kura ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopnewmonja kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

Biex jappoġġa l-indikazzjoni għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova kombinazzjoni ta' *data* dwar is-suxxettibbiltà *in vitro*, *data* farmakokinetika, approċċ ta' mmudellar PK/PD, *data* dwar l-effikaċja klinika mill-applikazzjoni inizjali għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Ronaxan u ġustifikazzjonijiet mil-letteratura.

L-indikazzjoni għall-kura ta' erlikjosi fil-klieb kienet appoġġata minn *data* ppubblikata dwar l-effikaċja.

Il-kors tad-dożaġġ kien appoġġat minn approċċ PK/PD inkluż *data* aġġornata dwar is-suxxettibbiltà għall-batterji fil-mira u/jew ġustifikazzjonijiet mil-letteratura.

Valutazzjoni tar-riskju

Ir-regimi tad-dożaġġ rakkomandati ma żdidux lil hinn minn dak li diġà kien awtorizzat u l-indikazzjonijiet ma ġewx estiżi fir-rigward ta' dawg diġà awtorizzati. Għalhekk, il-valutazzjoni tas-sigurtà tal-annimali fil-mira, ir-riskju għall-ambjent u s-sigurtà tal-utent ma pprezentawx kwistjonijiet ġodda.

Miżuri ta' ġestjoni jew miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskju

L-informazzjoni armonizzata dwar il-prodott ta' Ronaxan fiha l-informazzjoni meħtieġa biex jiġi żgurat l-użu sigur u effikaċi tal-prodott fl-ispeċi tal-annimali fil-mira.

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet proposti fl-informazzjoni dwar il-prodott huma kkunsidrati adegwati sabiex tiġi żgurata s-sigurtà tal-prodott għall-annimali u l-utenti fil-mira.

Il-prekawzjonijiet għall-użu fl-annimali ġew ikkumplementati biex iqisu r-rakkomandazzjonijiet attwali dwar il-prekawzjonijiet rigward ir-riskji relatati mar-reżistenza għall-antimikrobiċi. Barra minn hekk, informazzjoni rigward *data* dwar ir-reżistenza u s-suxxettibbiltà għall-batterji fil-mira ġiet aġġornata skont il-linja gwida tas-CVMP dwar l-SPC għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom sustanzi antimikrobiċi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Dikjarazzjoni li l-użu tat-tetraċiklini matul il-perjodu ta' żvilupp tas-snien jista' jwassal għal skurament tas-snien ġiet inkluża fis-sezzjoni 4.6 tal-SPC, u kontraindikazzjoni fis-sezzjoni 4.3 tal-SPC biex il-prodott ma jintużax fil-ġriewi u l-frieħ tal-qtates qabel ma titlesta l-formazzjoni tal-enamel tas-snien.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji

Ġiet ipprovduta *data* biex tappoġġa li Ronaxan huwa effikaċi fil-kura ta' infezzjonijiet respiratorji fil-klieb u fil-qtates u fil-kura tal-erlikjożi fil-klieb. Is-sitwazzjoni ta' reżistenza għall-patoġeni fil-mira elenkati għall-indikazzjoni respiratorja kienet ikkunsidrata favorevoli.

Ma ġiet ipprezentata l-ebda *data* li tista' tixhet dubju fuq jekk Ronaxan huwiex ittollerat tajjeb mill-annimali fil-mira u li jippreżenta riskju għall-utenti u għall-ambjent meta jintuża kif rakkomandat. Miżuri ta' prekawzjoni xierqa ġew inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għal referenza u d- pprovduta mill-MAH, is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott jibqa' wieħed pożittiv soġġett għat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Raġunijiet għall-emenda tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikketta u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- is-CVMP qies li l-kamp ta' applikazzjoni tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikketta u tal-fuljett ta' tagħrif;
- is-CVMP irrieżamina l-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif propost mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u qies id- kollha ġenerali ppreżentata;

is-CVMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Ronaxan u ismijiet assoċjati kif imsemmi fl-Anness I li għalih, il-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbilit fl-Anness III.

Anness III

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

ANNESS I

KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 20 mg pilloli għall-klieb u l-qtates

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kullpillola fiha:

Sustanza attiva:

Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 20 mg

Għal-lista kollha tal-eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli.

Sofor ċari għal sofor, bikonvessi, tondi, imnaqqxapilloli.

Il-pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Klieb u qtates.

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Klieb

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

Għat-trattament ta' ehrlichiosis tal-klieb ikkawżata minn *Ehrlichia canis*.

Qtates

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Tużax f'każijiet ta' sensittività għall-ingredjent attiv, ingredjenti mhux attivi jew ingredjenti oħra.

Tużax f'annimali b'insuffiċjenza renali jew epatika.

Tużax f'annimali b'mard assoċjat ma' rimettar jew disfaġja (ara wkoll sezzjoni 4.6).

Tużax f'annimali b'fotosensittività magħrufa (ara wkoll sezzjoni 4.6).

Tużax fi ġriewi u qtates qabel it-tlestija tal-formazzjoni tal-enamel tas-snien.

4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

Infezzjoni b'*ehrlichia canis*: it-trattament għandu jinbeda mal-bidu ta' sinjali kliniċi. Il-qerda sħiħa tal-patoġenu mhux dejjem tinkiseb, iżda t-trattament għal 28 jum generalment iwassal għal fejqan tas-sinjali kliniċi u tnaqqis tat-tagħbija batterika. Jista' jkun hemm bżonn ta' trattament itwal, ibbażat fuq

valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli partikolarment f'ehrlichiosis severa jew kronika. Il-pazjenti kollha ttrattati għandhom jiġu mmonitorjati regolarment, anke wara l-kura klinika.

4.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Pillolighandhom jinghataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar u biex titnaqqas il-probabbiltà ta' irritazzjoni tal-esofagu.

Il-prodott għandu jinghata b'kawtela lil annimali żgħar, peress li t-tetracyclines bħala klassi jistgħu jikkawżaw tibdil permanenti fis-snien, meta jinghata waqt l-iżvilupp tas-snien. Madankollu, letteratura umana tindika li doxycycline huwa inqas probabbli minn tetracyclines oħra li jikkawżaw dawn l-anormalitajiet, minhabba l-kapaċità mnaqqsa tiegħu li jikkelata l-kalċju.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-identifikazzjoni u l-ittestjar tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika u għarfien tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira fil-livell lokali/reġjonali.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor (KPQ) jista' jżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal doxycycline u jista' jnaqqas l-effikaċja tat-trattament b'tetracyclines oħra, minhabba l-potenzjal għal reżistenza inkroċjata.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun skont il-politiki antimikrobiċi uffiċjali, nazzjonali u reġjonali.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Persuni b'sensittività eċċessiva magħrufa għal doxycycline jew tetracyclines oħra għandhom jevitaw kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju u għandu jintlibes tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti meta jiġi immaniġġjat il-prodott mediċinali veterinarju.

F'każ ta' irritazzjoni tal-ġilda, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Inġestjoni aċċidentali, speċjalment mit-tfal, tista' tikkawża reazzjonijiet avversi bħal emesi. Biex tkun evitata inġestjoni aċċidentali, il-folji għandhom jiddaħħlu lura fl-imballaġġ ta' barra u jinżammu f'post sikur. F'każ ta' inġestjoni aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali inklużi rimettar, nawsja, bżiq, esofagite u dijarea ġew irrappurtati f'każijiet rari hafna f'rapporti spontanji.

Fotosensittività u fotodermatite jistgħu jseħħu wara t-terapija b'tetracyclines, wara esponiment għal dawl tax-xemx intens jew dawl ultravjola. (Ara wkoll sezzjoni 4.3).

L-użu ta' tetracycline matul il-perjodu ta' żvilupp tas-snien jista' jwassal għal tibdil fil-kulur tas-snien.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni hafna (aktar minn wiehед f'10 annimali ttrattati li juru reazzjoni(jiet) mhux mixtieqa)
- komuni (aktar minn wiehед iżda inqas minn 10 annimali f'100 annimal ittrattat)
- mhux komuni (aktar minn wiehед iżda inqas minn 10 annimali f'1,000 annimal ittrattat)
- rari (aktar minn wiehед iżda inqas minn 10 annimali f'10,000 annimal ittrattat)
- rari hafna (inqas minn annimal wiehед f'10,000 annimal ittrattat, inklużi rapporti iżolati).

4.7 Użu fit-tqala, fit-treddigh u fi żmien il-bidien

Studji fil-laboratorju fil-firien u fil-fniek ma taw l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew embrijotossiċi ta' doxycycline. Madankollu, billi m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fl-ispeċi fil-mira, l-użu mhux rakkomandat waqt it-tqala.

Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju mill-veterinarju responsabbli.

4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

Doxycycline m'għandux jintuża fl-istess hin ma' antibijotiċi oħra, speċjalment mediċini batteriċidi bħall- β -lactams. Tista' ssehh reżistenza inkroċjata għal tetracyclines.

Il-half-life ta' doxycycline hija mnaqqsa bl-għoti fl-istess hin ta' barbiturates, phenytoin u carbamazepine. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-dożaġġ f'suġġetti taht terapija bl-antikoagulanti, billi t-tetracyclines inaqqsu l-attività fil-plazma tal-protrombina.

Għoti simultanju ta' assorbenti orali, antiċidi u preparazzjonijiet inkluzi katjoni multivalenti għandu jiġi evitat billi jnaqqas id-disponibbiltà ta' doxycycline.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Għalużu orali.

Id-dożaġġ huwa ta' 10 mg doxycycline għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum li jikkorrispondi għal pillola wahda għal kull 2 kg ta' piż tal-ġisem. Sabiex tassigura dożaġġ tajjeb, il-piż tal-animali għandu jittiehed preċiż kemm jista' jkun sabiex tevita dożaġġ żejjed jew dożaġġ mhux biżżejjed. Sabiex jiġi aġġustat id-dożaġġ, pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs. Id-dożaġġ jista' jinqasam f'żewġ għotjiet kuljum. It-tul tat-trattament jista' jiġi adattat skont ir-rispons kliniku, wara valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju.

Marda	Kors tad-dożaġġ	Kemm iddum it-trattament
Infezzjoni fl-apparat respiratorju	10 mg / kg kuljum	5-10 ijiem
Ehrlichiosis tal-klieb	10 mg / kg kuljum	28 jum

4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Jista' jsehh rimettar fi klieb b'5 darbiet id-doża rakkomandata. Ġew irrappurtati livelli miżjudi ta' ALT, GGT, ALP u bilirubina totali fil-klieb b'doża eċċessiva ta' 5 darbiet.

4.11 Perjodu ta' tiżmim)

Mhux applikabbli.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: Antibatteriċi għal użu sistemiku; Tetracyclines.

Kodiċi ATC veterinarja: QJ01AA02.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Doxycycline huwa antibijotiku tal-klassi tat-tetracyclines bi spettru wiesa' attiv kontra numru kbir ta' batterji gram pożittivi u gram negattivi inkluzi kemm speċi aerobiċi kif ukoll anerobiċi.

Doxycycline jinibixxi s-sinteżi tal-proteina batterika billi jehel mas-subunitajiet ribosomali ta' 30-S. Dan jinterferixxi mal-irbit tal-aminoacetyl-tRNA mas-sit tal-aċċettatur fuq il-kumpless tar-ribosoma tal-mRNA

u jipprevjeni l-akkoppjament tal-aċidi amminiċi mal-ktajjen tal-peptidi li jtawlu; doxycycline għandu attività predominantement batterjostatika.

Il-penetrazzjoni ta' doxycycline fiċ-ċellula batterika ssehh kemm permezz tat-trasport attiv kif ukoll permezz tad-diffużjoni passiva.

Il-mekkaniżmi ewlenin tar-reżistenza miksuba għall-antibijotiċi tal-klassi tat-tetracyclines jinkludu effluss attiv u protezzjoni ribosomal. It-tielet mekkaniżmu huwa d-degradazzjoni enzimatika. Il-ġeni li jimmedjaw ir-reżistenza jistgħu jingarru fuq plażmidi jew transposoni, bħal pereżempju, *tet(M)*, *tet(O)*, u *tet(B)* li jistgħu jinstabu kemm f'organismi gram-pożittivi kif ukoll f'organismi gram-negattivi inklużi iżolati kliniċi.

Ir-reżistenza inkroċjata għal tetraciklini oħra hija komuni iżda tiddependi fuq il-mekkaniżmu li jagħti reżistenza. Minhabba l-liposolubilità akbar u l-abbiltà akbar li jgħaddi mill-membrani taċ-ċelluli (meta mqabbla mat-tetracycline), doxycycline jzomm ċertu grad ta' effikaċja kontra l-mikroorganismi b'reżistenza miksuba għat-tetracyclines permezz ta' pompi tal-effluss. Madankollu, reżistenza medjata minn proteini ta' protezzjoni ribosomal tagħti reżistenza inkroċjata għal doxycycline.

Il-valuri MIC li ġejjin għall-batterji fil-mira ngabru bejn l-2017 u l-2018 bħala parti mill-istudji ta' sorveljanza Ewropea li għaddejjin bħalissa:

Patogenu batteriku	Origini (numru ta' razez ittestjati)	MIC ₅₀ (µg / ml)	MIC ₉₀ (µg / ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kelb - apparat respiratorju (38)	0.12	0.5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Qtates - apparat respiratorju (11)	0.12	0.12
<i>Pasteurella</i> spp.	Kelb - apparat respiratorju (27)	0.12	0.25
<i>Pasteurella</i> spp.	Qtates - apparat respiratorju (77)	0.12	0.25

Data ta' suxxettibilità antibijotika għal *Ehrlichia canis* huma limitata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti orali, il-bijodisponibilità ta' doxycycline hija ta' 45% fil-klieb u 48% fil-qtates. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' 4.5 µg/ml (kleb) u 3.8 µg/ml (qtates) jintlaħqu fi żmien 3 sigħat wara l-għoti orali, u jappoġġaw li doxycycline huwa assorbit malajr mill-passaġġ gastrointestinali.

Distribuzzjoni

Doxycycline huwa ġeneralment imqassam mal-organizmu minhabba l-karatteristiċi fiżikokimiċi tiegħu, peress li huwa liposolubbli hafna. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa ta' 1.72 l/kg fil-klieb u 0.9 l/kg fil-qtates, u jappoġġja li doxycycline jinfirx mid-demem fit-tessuti. L-irbit tal-proteini fil-klieb huwa rrapportat bħala 91.75% ± 0.63 u 91.4% fil-letteratura. Fil-qtates pubblikazzjoni tirrapporta rbit mal-proteini ta' 98.35% (+/- 0.24).

Il-konċentrazzjonijiet tat-tessut, bl-eċċezzjoni tal-ġilda, huma ġeneralment oghla mil-livelli tal-plażma, inklużi l-organi tat-tnehhija (fwied, kliewi u msaren) u għall-pulmun.

Eliminazzjoni

Wara għoti wiehded, l-eliminazzjoni tal-half-life ($T_{1/2}$) hija ta' 7.84 sigħat u 5.82 sigħat, fil-klieb u l-qtates rispettivament. L-eskrezzjoni ssehh f'forma attiva mhux mibdula (90%) permezz tal-ippurgar (madwar 75%), permezz tal-awrina (madwar 25%) u inqas minn 5% permezz tal-kanali tal-bili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet maġġuri

M'hemm xejn maghruf.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 3 snin.

6.4 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Taħżinx f'temperaturi oġġla minn 25°C.
Żomm il-folja fil-kartuna ta' barra.

6.5 In-natura u l-ghamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Folji (kumpless tal-polyvinyl chloride acetyl chloride u fojl tal-aluminju) ta' 10 pilloli ippakkjat f'kaxxa tal-kartun.

Kaxxa tal-kartun li fiha 2 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 5 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 10 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 50 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 100 folji ta' 10 pilloli

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISTA U/JEW UŻU

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartun għal 2 x 10 pilloli, 5 x 10 pilloli, 10 x 10 pilloli, 50 x 10 pilloli u 100 x 10 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 20 mg pilloli għall-klieb u l-qtates
doxycycline hyclate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

Kullpillola fiha:
Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 20 mg

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli

4. DAQS TAL-PAKKETT

2 x 10 pilloli
5 x 10 pilloli
10 x 10 pilloli
50 x 10 pilloli
100 x 10 pilloli

5. SPEĊI GĦAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb u qtates

6. INDIKAZZJONI(JIET)

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

10. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-folja fil-pakkett ta' barra.

12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: aqra l-fuljett ta' tagħrif.

13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Għall-kura tal-animali biss. Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

16. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott {numru}

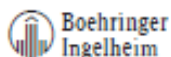
TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ BLISTERS JEW STRIXXI

Folja ta '10 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 20 mg pilloli għall-klieb u l-qtates
doxycycline hyclate

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ



3. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

5. IL-KLIEM “GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS”

Għall-kura tal-annimali biss.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:
<Isem ivvintat> 20 mg pilloli għall-klieb u l-qtates

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:
Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Franza

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 20 mg pilloli għall-klieb u l-qtates
doxycycline hyclate

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA

Kullpillola fiha:

Sustanza attiva:

Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 20 mg

sofor ċari għal sofor, bikonvessi, tondi, imnaqqxapilloli.

Il pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs.

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Klieb

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Ehrlichia canis*.

Qtates

Għat-trattament ta' ehrlichiosis tal-klieb (marda trażmessa mill-qurdien) ikkawżata minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Tużax f'każijiet ta' sensittività għall-ingredjent attiv, ingredjenti mhux attivi jew ingredjenti oħra.

Tużax f'annimali b'insuffiċjenza renali jew epatika.

Tużax f'annimali b'mard assoċjat mar-remettar jew disfagġa (diffikultà biex tibra') (ara wkoll is-sezzjoni "Effetti mhux mixtieqa").

Tużax f'annimali b'fotosensittività magħrufa (ara wkoll is-sezzjoni "Effetti mhux mixtieqa").

Tużax fi ġriewi u qtates qabel it-tlestija tal-formazzjoni tal-enamel tas-snien.

6. REAZZJONIJIET AVVERSI

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali inklużi rimettar, nawsja (sinjali li l-animall jista' jkun marid), bżiq (bżiq iqattar mal-ħalq), esofagite (irritazzjoni tal-esofagu) u dijarea ġew irrappurtati rari f'kazijiet rari ħafna f'rapporti spontani.

Fotosensittività u fotodermatite (irritazzjoni tal-ġilda) jistgħu jseħħu wara t-terapija bit-tetracyclines, wara esponiment għal dawl tax-xemx intens jew dawl ultravjola. (Ara wkoll is-sezzjoni "Kontraindikazzjonijiet").

L-użu ta' tetracycline matul il-perjodu ta' żvilupp tas-snien jista' jwassal għal tibdil fil-kulur tas-snien.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni ħafna (aktar minn wieħed f' 10 annimali ttrattati li juru reazzjoni(jiet) mhux mixtieqa)
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 100 annimal ittrattat)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 1,000 annimal ittrattat)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 10,000 annimal ittrattat)
- rari ħafna (inqas minn annimal wieħed f' 10,000 annimal ittrattat, inklużi rapporti iżolati).

Jekk tinnota xi effetti avversi anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-medicina ma ħadmitx, jekk jogħġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPEĊI LI GHALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb u qtates.

8. DOŻA GHAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Għalużu orali.

Id-dożaġġ huwa ta' 10 mg doxycycline għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum li jikkorrispondi għal pillola waħda għal kull 2 kg ta' piż tal-ġisem. Id-dożaġġ jista' jinqasam f'żewġ għotjiet kuljum. It-tul tat-trattament jista' jiġi adattat skont ir-rispons kliniku, wara valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju.

Marda	Kors tad-dożaġġ	Kemm iddum it-trattament
Infezzjoni fl-apparat respiratorju	10 mg / kg kuljum	5-10 ijiem
Ehrlichiosis tal-klieb	10 mg / kg kuljum	28 jum

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Sabiex tassigura dożaġġ tajjeb, il-piż tal-animall għandu jittiehed preċiż kemm jista' jkun sabiex tevita dożaġġ żejjed jew dożaġġ mhux biżżejjed. Sabiex jiġi agġustat id-dożaġġ, pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs. Pilloli għandhom jingħataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar.

10. ŻMIEN KEMM IDUM TAJJEB IL-PRODOTT MEDICINALI

Mhux applikabbli.

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żommil-folja fil-kartuna ta' barra.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq il-kartuna wara "Jiskadi".

Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

12. TWISSIJAJIET SPEĊJALI

Twissijiet speċjali għal kull speci għal xiex huwa indikat

Għall-veterinarju

Infezzjoni b'*ehrlichia canis*: it-trattament għandu jinbeda mal-bidu ta' sinjali kliniċi. Il-qerda sħiħa tal-patoġenu mhux dejjem tinkiseb, iżda t-trattament għal 28 jum ġeneralment iwassal għal fejqan tas-sinjali kliniċi u tnaqqis tat-tagħbija batterika. Jista' jkun meħtieġ tul ta' żmien itwal ta' trattament, ibbażat fuq valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli, partikolarment f' ehrlichiosis severa jew kronika. Il-pazjenti kollha ttrattati għandhom jiġu mmonitorjati regolarment, anke wara l-kura klinika.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Pillolighandhom jinghataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar u biex titnaqqas il-probabbiltà ta' irritazzjoni tal-esofagu.

Il-prodott għandu jinghata b'kawtela lil annimali żgħar, peress li t-tetracyclines bħala klassi jistgħu jikkawżaw tibdil permanenti fis-snien, meta jinghata waqt l-iżvilupp tas-snien. Madankollu, letteratura umana tindika li doxycycline huwa inqas probabbli minn tetracyclines oħra li jikkawżaw dawn l-anormalitajiet, minhabba l-kapaċità mnaqqsa tiegħu li jikkelata l-kalċju.

Għall-veterinarju

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-identifikazzjoni u l-ittestjar tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika u għarqfien tas-suxxettibbiltà tal-patoġeni fil-mira fil-livell lokali/reġjonali. L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-fuljett jista' jżid il-prevalenza ta' batterji rezistenti għal doxycycline u jista' jnaqqas l-effikaċja tat-trattament b'tetracyclines oħra, minhabba l-potenzjal għal rezistenza inkroċjata.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun skont il-politiki antimikrobiċi uffiċjali, nazzjonali u reġjonali.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Persuni li għandhom sensittività eċċessiva magħrufa għal doxycycline jew tetracyclines oħra għandhom jevitaw kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju u għandu jintlibes tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti meta jiġi mmanigġjat il-prodott mediċinali veterinarju.

F'każ ta' irritazzjoni tal-ġilda, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Inġestjoni aċċidentali, speċjalment mit-tfal, tista' tikkawża reazzjonijiet avversi bħal emesi. Biex tkun evitata inġestjoni aċċidentali, il-folji għandhom jiddaħħlu lura fl-imballaġġ ta' barra u jinżammu f'post sikur. F'każ ta' inġestjoni aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Tqala u treddiġh

Studji fil-laboratorju fil-firien u fil-fniek ma taw l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew embrijotossiċi (malformazzjonijiet jew deformitajiet tal-embrijun) ta' doxycycline. Madankollu, billi m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fl-ispeċi fil-mira, l-użu mhux rakkomandat waqt it-tqala.

Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni

Doxycycline m'għandux jintuża fl-istess ħin ma' antibijotiċi oħra speċjalment mediċini batteriċi bħal β -lactams (pereżempju penicillina, ampicillina). Tista' ssehh rezistenza inkroċjata għal tetracyclines. Il-half-life ta' doxycycline hija mnaqqsqa bl-għoti fl-istess ħin ta' barbiturates (xi tipi ta' sedattivi jew trankwilizzanti), phenytoin u carbamazepine (żewġ tipi ta' medikazzjonijiet antiepilettiċi). Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal f'suġġetti taħt terapija bl-antikoagulanti (sustanzi li jraqqu d-demm), billi t-tetracyclines inaqqsu l-attività fil-plażma tal-protrombina. Għoti simultanju ta' assorbenti orali, antiċidi (sustanzi għall-protezzjoni tal-istonku) u preparazzjonijiet inkluzi katjoni multivalenti għandu jiġi evitat billi jnaqqsu d-disponibbiltà ta' doxycycline.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti)

Jista' jsehh rimettar fi klieb b'5 darbiet id-doża rakkomandata. Ġew irrappurtati livelli miżjuda ta' ALT, GGT, ALP u bilirubina totali fil-klieb b'doża eċċessiva ta' 5 darbiet.

13. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jipproteġu l-ambjent.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

15. TAGHRIF IEHOR

Daqsijiet tal-pakketti:

2 x 10 pilloli, 5 x 10 pilloli, 10 x 10 pilloli, 50 x 10 pilloli jew 100 x 10 pilloli. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

ANNESS I

KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 100 mg pilloli għall-klieb u l-qtates

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kullpillola fiha:

Sustanza attiva:

Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 100 mg

Għal-lista kollha tal-eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli.

Sofor ċari għal sofor, bikonvessi, tondi, imnaqqxapilloli.

Il-pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Klieb u qtates.

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Klieb

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

Għat-trattament ta' ehrlichiosis tal-klieb ikkawżata minn *Ehrlichia canis*.

Qtates

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Tużax f'każijiet ta' sensittività għall-ingredjent attiv, ingredjenti mhux attivi jew ingredjenti oħra.

Tużax f'annimali b'insuffiċjenza renali jew epatika.

Tużax f'annimali b'mard assoċjat ma' rimettar jew disfaġja (ara wkoll sezzjoni 4.6).

Tużax f'annimali b'fotosensittività magħrufa (ara wkoll sezzjoni 4.6).

Tużax fi ġriewi u qtates qabel it-tlestija tal-formazzjoni tal-enamel tas-snien.

4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

Infezzjoni b'*ehrlichia canis*: it-trattament għandu jinbeda mal-bidu ta' sinjali kliniċi. Il-qerda sħiħa tal-patoġenu mhux dejjem tinkiseb, iżda t-trattament għal 28 jum generalment iwassal għal fejqan tas-sinjali kliniċi u tnaqqis tat-tagħbija batterika. Jista' jkun hemm bżonn ta' trattament itwal, ibbażat fuq

valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli partikolarment f'ehrlichiosis severa jew kronika. Il-pazjenti kollha ttrattati għandhom jiġu mmonitorjati regolarment, anke wara l-kura klinika.

4.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Pillolighandhom jinghataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar u biex titnaqqas il-probabbiltà ta' irritazzjoni tal-esofagu.

Il-prodott għandu jinghata b'kawtela lil annimali żgħar, peress li t-tetracyclines bħala klassi jistgħu jikkawżaw tibdil permanenti fis-snien, meta jinghata waqt l-iżvilupp tas-snien. Madankollu, letteratura umana tindika li doxycycline huwa inqas probabbli minn tetracyclines oħra li jikkawżaw dawn l-anormalitajiet, minhabba l-kapaċità mnaqqsa tiegħu li jikkelata l-kalċju.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-identifikazzjoni u l-ittestjar tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika u għarfien tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira fil-livell lokali/reġjonali.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor (KPQ) jista' jżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal doxycycline u jista' jnaqqas l-effikaċja tat-trattament b'tetracyclines oħra, minhabba l-potenzjal għal reżistenza inkroċjata.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun skont il-politiki antimikrobiċi uffiċjali, nazzjonali u reġjonali.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Persuni b'sensittività eċċessiva magħrufa għal doxycycline jew tetracyclines oħra għandhom jevitaw kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju u għandu jintlibes tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti meta jiġi immaniġġjat il-prodott mediċinali veterinarju.

F'każ ta' irritazzjoni tal-ġilda, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Inġestjoni aċċidentali, speċjalment mit-tfal, tista' tikkawża reazzjonijiet avversi bħal emesi. Biex tkun evitata inġestjoni aċċidentali, il-folji għandhom jiddaħħlu lura fl-imballaġġ ta' barra u jinżammu f'post sikur. F'każ ta' inġestjoni aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali inklużi rimettar, nawsja, bżiq, esofagite u dijarea ġew irrappurtati f'każijiet rari hafna f'rapporti spontanji.

Fotosensittività u fotodermatite jistgħu jseħħu wara t-terapija b'tetracyclines, wara esponiment għal dawl tax-xemx intens jew dawl ultravjola. (Ara wkoll sezzjoni 4.3).

L-użu ta' tetracycline matul il-perjodu ta' żvilupp tas-snien jista' jwassal għal tibdil fil-kulur tas-snien.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni hafna (aktar minn wieħed f'10 annimali ttrattati li juru reazzjonijiet) mhux mixtieqa)
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'100 annimal ittrattat)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'1,000 annimal ittrattat)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'10,000 annimal ittrattat)
- rari hafna (inqas minn annimal wieħed f'10,000 annimal ittrattat, inklużi rapporti iżolati).

4.7 Użu fit-tqala, fit-treddigh u fi żmien il-bidien

Studji fil-laboratorju fil-firien u fil-fniek ma taw l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew embrijotossici ta' doxycycline. Madankollu, billi m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fl-ispeċi fil-mira, l-użu mhux rakkomandat waqt it-tqala.

Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju mill-veterinarju responsabbli.

4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

Doxycycline m'għandux jintuża fl-istess hin ma' antibijotiċi oħra, speċjalment mediċini batteriċidi bħall-β-lactams. Tista' ssehh reżistenza inkroċjata għal tetracyclines.

Il-half-life ta' doxycycline hija mnaqqsa bl-għoti fl-istess hin ta' barbiturates, phenytoin u carbamazepine. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-dożaġġ f'suġġetti taht terapija bl-antikoagulanti, billi t-tetracyclines inaqqsu l-attività fil-plazma tal-protrombina.

Għoti simultanju ta' assorbenti orali, antiċidi u preparazzjonijiet inkluzi katjoni multivalenti għandu jiġi evitat billi jnaqqas id-disponibbiltà ta' doxycycline.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Għalużu orali.

Id-dożaġġ huwa ta' 10 mg doxycycline għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum li jikkorrispondi għal pillola waħda għal kull 10 kg ta' piż tal-ġisem. Sabiex tassigura dożaġġ tajjeb, il-piż tal-annimali għandu jittiehed preċiż kemm jista' jkun sabiex tevita dożaġġ żejjed jew dożaġġ mhux biżżejjed. Sabiex jiġi aġġustat id-dożaġġ, pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs. Id-dożaġġ jista' jinqasam f'żewġ għotjiet kuljum. It-tul tat-trattament jista' jiġi adattat skont ir-rispons kliniku, wara valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju.

Marda	Kors tad-dożaġġ	Kemm iddum it-trattament
Infezzjoni fl-apparat respiratorju	10 mg / kg kuljum	5-10 ijiem
Ehrlichiosis tal-klieb	10 mg / kg kuljum	28 jum

4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emergenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Jista' jsehh rimettar fi klieb b'5 darbiet id-doża rakkomandata. Ġew irrapportati livelli miżjudi ta' ALT, GGT, ALP u bilirubina totali fil-klieb b'doża eċċessiva ta' 5 darbiet.

4.11 Perjodu ta' tiżmim)

Mhux applikabbli.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: Antibatterici għal użu sistemiku; Tetracyclines.

Kodiċi ATC veterinarja: QJ01AA02.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Doxycycline huwa antibijotiku tal-klassi tat-tetracyclines bi spettru wiesa' attiv kontra numru kbir ta' batterji gram pożittivi u gram negattivi inkluzi kemm speċi aerobiċi kif ukoll anerobiċi.

Doxycycline jinibixxi s-sinteżi tal-proteina batterika billi jehel mas-subunitajiet ribosomali ta' 30-S. Dan jinterferixxi mal-irbit tal-aminoacetyl-tRNA mas-sit tal-aċċettatur fuq il-kumpless tar-ribosoma tal-mRNA

u jipprevjeni l-akkoppjament tal-aċidi amminiċi mal-ktajjen tal-peptidi li jtawlu; doxycycline għandu attività predominantement batterjostatika.

Il-penetrazzjoni ta' doxycycline fiċ-ċellula batterika ssehh kemm permezz tat-trasport attiv kif ukoll permezz tad-diffużjoni passiva.

Il-mekkaniżmi ewlenin tar-reżistenza miksuba għall-antibijotiċi tal-klassi tat-tetracyclines jinkludu effluss attiv u protezzjoni ribosomal. It-tielet mekkaniżmu huwa d-degradazzjoni enzimatika. Il-ġeni li jimmedjaw ir-reżistenza jistgħu jingarru fuq plażmidi jew transposoni, bħal pereżempju, *tet(M)*, *tet(O)*, u *tet(B)* li jistgħu jinstabu kemm f'organismi gram-pożittivi kif ukoll f'organismi gram-negattivi inklużi iżolati kliniċi.

Ir-reżistenza inkroċjata għal tetraċiklini oħra hija komuni iżda tiddependi fuq il-mekkaniżmu li jagħti reżistenza. Minhabba l-liposolubilità akbar u l-abbiltà akbar li jgħaddi mill-membrani taċ-ċelluli (meta mqabbla mat-tetracycline), doxycycline jżomm ċertu grad ta' effikaċja kontra l-mikroorganismi b'reżistenza miksuba għat-tetracyclines permezz ta' pompi tal-effluss. Madankollu, reżistenza medjata minn proteini ta' protezzjoni ribosomal tagħti reżistenza inkroċjata għal doxycycline.

Il-valuri MIC li ġejjin għall-batterji fil-mira ngabru bejn l-2017 u l-2018 bħala parti mill-istudji ta' sorveljanza Ewropea li għaddejjin bħalissa:

Patogenu batteriku	Origini (numru ta' razez ittestjati)	MIC ₅₀ (µg / ml)	MIC ₉₀ (µg / ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kelb - apparat respiratorju (38)	0.12	0.5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Qtates - apparat respiratorju (11)	0.12	0.12
<i>Pasteurella</i> spp.	Kelb - apparat respiratorju (27)	0.12	0.25
<i>Pasteurella</i> spp.	Qtates - apparat respiratorju (77)	0.12	0.25

Data ta' suxxettibilità antibijotika għal *Ehrlichia canis* huma limitata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti orali, il-bijodisponibilità ta' doxycycline hija ta' 45% fil-klieb u 48% fil-qtates. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' 4.5 µg/ml (kleb) u 3.8 µg/ml (qtates) jintlaħqu fi żmien 3 sigħat wara l-għoti orali, u jappoġjaw li doxycycline huwa assorbit malajr mill-passaġġ gastrointestinali.

Distribuzzjoni

Doxycycline huwa generalment imqassam mal-organizmu minhabba l-karatteristiċi fiżikokimiċi tiegħu, peress li huwa liposolubbli hafna. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa ta' 1.72 l/kg fil-klieb u 0.9 l/kg fil-qtates, u jappoġġja li doxycycline jinfirx mid-demm fit-tessuti. L-irbit tal-proteini fil-klieb huwa rrapportat bħala 91.75% ± 0.63 u 91.4% fil-letteratura. Fil-qtates pubblikazzjoni tirrapporta rbit mal-proteini ta' 98.35% (+/- 0.24).

Il-konċentrazzjonijiet tat-tessut, bl-eċċezzjoni tal-ġilda, huma generalment oġġla mil-livelli tal-plażma, inklużi l-organi tat-tnehhija (fwied, kliewi u msaren) u għall-pulmun.

Eliminazzjoni

Wara għoti wiehded, l-eliminazzjoni tal-half-life ($T_{1/2}$) hija ta' 7.84 sigħat u 5.82 sigħat, fil-klieb u l-qtates rispettivament. L-eskrezzjoni ssehh f'forma attiva mhux mibdula (90%) permezz tal-ippurgar (madwar 75%), permezz tal-awrina (madwar 25%) u inqas minn 5% permezz tal-kanali tal-bili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet maġġuri

M'hemm xejn maghruf.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 3 snin.

6.4 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Taħżinx f'temperaturi oġġla minn 25°C.
Żomm il-folja fil-kartuna ta' barra.

6.5 In-natura u l-ghamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Folji (kumpless tal-polyvinyl chloride acetyl chloride u fojl tal-aluminju) ta' 10 jew 50 pilloli ippakkjat f'kaxxa tal-kartun.

Kaxxa tal-kartun li fiha 1 folji ta' 50 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 2 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 5 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 10 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 50 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 100 folji ta' 10 pilloli

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma giex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Għandha timentela fuq livell nazzjonali.

PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISTA U/JEW UŻU

Mhux applikabbli.

ANNESS III
TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartun għal 1 x 50 pilloli, 2 x 10 pilloli, 5 x 10 pilloli, 10 x 10 pilloli, 50 x 10 pilloli u 100 x 10 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 100 mg pilloli għall-klieb u l-qtates
doxycycline hyclate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

Kullpillola fiha:
Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 100 mg

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli

4. DAQS TAL-PAKKETT

1 x 50 pilloli
2 x 10 pilloli
5 x 10 pilloli
10 x 10 pilloli
50 x 10 pilloli
100 x 10 pilloli

5. SPEĊI GĦAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb u qtates

6. INDIKAZZJONI(JIET)

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

10. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-folja fil-pakkett ta' barra.

12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: aqra l-fuljett ta' tagħrif.

13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Ghall-kura tal-animali biss. Ghandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ghandha timtela fuq livell nazzjonali.

16. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ghandha timtela fuq livell nazzjonali.

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott {numru}

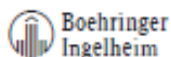
TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ BLISTERS JEW STRIXXI

Folja ta '10 pilloli u 50 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 100 mg pilloli għall-klieb u l-qtates
doxycycline hyclate

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ



3. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

5. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS"

Għall-kura tal-annimali biss.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:
<Isem ivvintat> 100 mg pilloli għall-klieb u l-qtates

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:
Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Franza

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 100 mg pilloli għall-klieb u l-qtates
doxycycline hyclate

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA

Kullpillola fiha:

Sustanza attiva:

Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 100 mg

sofor ċari għal sofor, bikonvessi, tondi, imnaqqxapilloli.

Il pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs.

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Klieb

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Ehrlichia canis*.

Qtates

Għat-trattament ta' ehrlichiosis tal-klieb (marda trażmessa mill-qurdien) ikkawżata minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Tużax f'każijiet ta' sensittività għall-ingredjent attiv, ingredjenti mhux attivi jew ingredjenti oħra.

Tużax f'annimali b'insuffiċjenza renali jew epatika.

Tużax f'annimali b'mard assoċjat mar-remettar jew disfagġa (diffikultà biex tibra') (ara wkoll is-sezzjoni "Effetti mhux mixtieqa").

Tużax f'annimali b'fotosensittività magħrufa (ara wkoll is-sezzjoni "Effetti mhux mixtieqa").

Tużax fi ġriewi u qtates qabel it-tlestija tal-formazzjoni tal-enamel tas-snien.

6. REAZZJONIJIET AVVERSI

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali inklużi rimettar, nawsja (sinjali li l-animall jista' jkun marid), bżiq (bżiq iqattar mal-ħalq), esofaġite (irritazzjoni tal-esofagu) u dijarea ġew irrappurtati rari f'każijiet rari ħafna f'rapporti spontani.

Fotosensittività u fotodermatite (irritazzjoni tal-ġilda) jistgħu jseħħu wara t-terapija bit-tetracyclines, wara esponiment għal dawl tax-xemx intens jew dawl ultravjola. (Ara wkoll is-sezzjoni "Kontraindikazzjonijiet").

L-użu ta' tetracycline matul il-perjodu ta' żvilupp tas-sniien jista' jwassal għal tibdil fil-kulur tas-sniien.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni ħafna (aktar minn wieħed f' 10 annimali ttrattati li juru reazzjoni(jiet) mhux mixtieqa)
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 100 annimal ittrattat)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 1,000 annimal ittrattat)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 10,000 annimal ittrattat)
- rari ħafna (inqas minn annimal wieħed f' 10,000 annimal ittrattat, inklużi rapporti iżolati).

Jekk tinnota xi effetti avversi anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-medicina ma ħadmitx, jekk jogħġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPEĊI LI GHALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb u qtates.

8. DOŻA GHAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Għalużu orali.

Id-dożaġġ huwa ta' 10 mg doxycycline għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum li jikkorrispondi għal pillola waħda għal kull 10 kg ta' piż tal-ġisem. Id-dożaġġ jista' jinqasam f'żewġ għotjiet kuljum. It-tul tat-trattament jista' jiġi adattat skont ir-rispons kliniku, wara valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju.

Marda	Kors tad-dożaġġ	Kemm iddum it-trattament
Infezzjoni fl-apparat respiratorju	10 mg / kg kuljum	5-10 ijiem
Ehrlichiosis tal-klieb	10 mg / kg kuljum	28 jum

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Sabiex tassigura dożaġġ tajjeb, il-piż tal-animall għandu jittiehed preċiż kemm jista' jkun sabiex tevita dożaġġ żejjed jew dożaġġ mhux biżżejjed. Sabiex jiġi agġustat id-dożaġġ, pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs. Pilloli għandhom jingħataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar.

10. ŻMIEN KEMM IDUM TAJJEB IL-PRODOTT MEDICINALI

Mhux applikabbli.

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żommil-folja fil-kartuna ta' barra.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza muriġa fuq il-kartuna wara "Jiskadi".

Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

12. TWISSIJAJIET SPEĊJALI

Twissijiet speċjali għal kull speci għal xiex huwa indikat

Għall-veterinarju

Infezzjoni b'*ehrlichia canis*: it-trattament għandu jinbeda mal-bidu ta' sinjali kliniċi. Il-qerda sħiħa tal-patoġenu mhux dejjem tinkiseb, iżda t-trattament għal 28 jum ġeneralment iwassal għal fejqan tas-sinjali kliniċi u tnaqqis tat-tagħbija batterika. Jista' jkun meħtieġ tul ta' żmien itwal ta' trattament, ibbażat fuq valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli, partikolarment f' ehrlichiosis severa jew kronika. Il-pazjenti kollha ttrattati għandhom jiġu mmonitorjati regolarment, anke wara l-kura klinika.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Pillolighandhom jingħataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar u biex titnaqqas il-probabbiltà ta' irritazzjoni tal-esofagu.

Il-prodott għandu jingħata b'kawtela lil annimali żgħar, peress li t-tetracyclines bħala klassi jistgħu jikkawżaw tibdil permanenti fis-snien, meta jingħata waqt l-iżvilupp tas-snien. Madankollu, letteratura umana tindika li doxycycline huwa inqas probabbli minn tetracyclines oħra li jikkawżaw dawn l-anormalitajiet, minhabba l-kapaċità mnaqqsa tiegħu li jikkelata l-kalċju.

Għall-veterinarju

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-identifikazzjoni u l-ittestjar tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika u għarqfien tas-suxxetibbiltà tal-patoġeni fil-mira fil-livell lokali/reġjonali. L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-fuljett jista' jżid il-prevalenza ta' batterji rezistenti għal doxycycline u jista' jnaqqas l-effikaċja tat-trattament b'tetracyclines oħra, minhabba l-potenzjal għal rezistenza inkroċjata.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun skont il-politiki antimikrobiċi uffiċjali, nazzjonali u reġjonali.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Persuni li għandhom sensittività eċċessiva magħrufa għal doxycycline jew tetracyclines oħra għandhom jevitaw kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju u għandu jintlibes tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti meta jiġi mmanigġjat il-prodott mediċinali veterinarju.

F'każ ta' irritazzjoni tal-ġilda, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Inġestjoni aċċidentali, speċjalment mit-tfal, tista' tikkawża reazzjonijiet avversi bħal emesi. Biex tkun evitata inġestjoni aċċidentali, il-folji għandhom jiddaħħlu lura fl-imballaġġ ta' barra u jinżammu f'post sikur. F'każ ta' inġestjoni aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Tqala u treddiġh

Studji fil-laboratorju fil-firien u fil-fniek ma taw l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew embrijotossiċi (malformazzjonijiet jew deformitajiet tal-embrijun) ta' doxycycline. Madankollu, billi m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fl-ispeċi fil-mira, l-użu mhux rakkomandat waqt it-tqala.

Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni

Doxycycline m'għandux jintuża fl-istess hin ma' antibijotiċi oħra speċjalment mediċini batteriċi bħal β -lactams (pereżempju penicillina, ampicillina). Tista' ssehh rezistenza inkroċjata għal tetracyclines. Il-half-life ta' doxycycline hija mnaqqsqa bl-għoti fl-istess hin ta' barbiturates (xi tipi ta' sedattivi jew trankwilizzanti), phenytoin u carbamazepine (żewġ tipi ta' medikazzjonijiet antiepilettiċi). Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal f'suġġetti taħt terapija bl-antikoagulanti (sustanzi li jraqqu d-demm), billi t-tetracyclines inaqqsu l-attività fil-plażma tal-protrombina. Għoti simultanju ta' assorbenti orali, antiċidi (sustanzi għall-protezzjoni tal-istonku) u preparazzjonijiet inkluzi katjoni multivalenti għandu jiġi evitat billi jnaqqsu d-disponibbiltà ta' doxycycline.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti)

Jista' jsehh rimettar fi klieb b'5 darbiet id-doża rakkomandata. Ġew irrappurtati livelli miżjuda ta' ALT, GGT, ALP u bilirubina totali fil-klieb b'doża eċċessiva ta' 5 darbiet.

13. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jipproteġu l-ambjent.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

15. TAGHRIF IEHOR

Daqsijiet tal-pakketti:

1 x 50 pilloli, 2 x 10 pilloli, 5 x 10 pilloli, 10 x 10 pilloli, 50 x 10 pilloli jew 100 x 10 pilloli. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

ANNESS I

KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 250 mg pilloli għall-klieb

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kullpillola fiha:

Sustanza attiva:

Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 250 mg

Għal-lista kollha tal-eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli.

Sofor ċari għal sofor, bikonvessi, tondi, imnaqqxapilloli.

Il-pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Klieb.

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

Għat-trattament ta' ehrlichiosis tal-klieb ikkawżata minn *Ehrlichia canis*.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Tużax f'każijiet ta' sensittività għall-ingredjent attiv, ingredjenti mhux attivi jew ingredjenti oħra.

Tużax f'annimali b'insuffiċjenza renali jew epatika.

Tużax f'annimali b'mard assoċjat ma' rimettar jew disfagġa (ara wkoll sezzjoni 4.6).

Tużax f'annimali b'fotosensittività magħrufa (ara wkoll sezzjoni 4.6).

Tużax fi ġriewi qabel it-tlestija tal-formazzjoni tal-enamel tas-snien.

4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

Infezzjoni b'*ehrlichia canis*: it-trattament għandu jinbeda mal-bidu ta' sinjali kliniċi. Il-qerda shiħa tal-patoġenu mhux dejjem tinkiseb, iżda t-trattament għal 28 jum ġeneralment iwassal għal fejqan tas-sinjali kliniċi u tnaqqis tat-tagħbija batterika. Jista' jkun hemm bżonn ta' trattament itwal, ibbażat fuq valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli partikolarment f'ehrlichiosis severa jew kronika. Il-pazjenti kollha ttrattati għandhom jiġu mmonitorjati regolament, anke wara l-kura klinika.

4.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Pillolighandhom jingħataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar u biex titnaqqas il-probabbiltà ta' irritazzjoni tal-esofagu.

Il-prodott għandu jingħata b'kawtela lil annimali żgħar, peress li t-tetracyclines bħala klassi jistgħu jikkawżaw tibdil permanenti fis-snien, meta jingħata waqt l-iżvilupp tas-snien. Madankollu, letteratura umana tindika li doxycycline huwa inqas probabbli minn tetracyclines oħra li jikkawżaw dawn l-anormalitajiet, minhabba l-kapaċità mnaqqsa tiegħu li jikkelata l-kalċju.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-identifikazzjoni u l-ittestjar tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika u għarfien tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira fil-livell lokali/reġjonali.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor (KPQ) jista' jżid il-prevalenza ta' batterji rezistenti għal doxycycline u jista' jnaqqas l-effikaċja tat-trattament b'tetracyclines oħra, minhabba l-potenzjal għal rezistenza inkroċjata.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun skont il-politiki antimikrobiċi uffiċjali, nazzjonali u reġjonali.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Persuni b'sensittività eċċessiva magħrufa għal doxycycline jew tetracyclines oħra għandhom jevitaw kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju u għandu jintlibes tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti meta jiġi immaniġġjat il-prodott mediċinali veterinarju.

F'każ ta' irritazzjoni tal-ġilda, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Inġestjoni aċċidentali, speċjalment mit-tfal, tista' tikkawża reazzjonijiet avversi bħal emesi. Biex tkun evitata inġestjoni aċċidentali, il-folji għandhom jiddaħħlu lura fl-imballaġġ ta' barra u jinżammu f'post sikur. F'każ ta' inġestjoni aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali inklużi rimettar, nawsja, bżiq, esofagite u dijarea ġew irrappurtati f'każijiet rari ħafna f'rapporti spontani.

Fotosensittività u fotodermatite jistgħu jsejnhu wara t-terapija b'tetracyclines, wara esponiment għal dawl tax-xemx intens jew dawl ultravjola. (Ara wkoll sezzjoni 4.3).

L-użu ta' tetracycline matul il-perjodu ta' żvilupp tas-snien jista' jwassal għal tibdil fil-kulur tas-snien.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni ħafna (aktar minn wiehед f'10 annimali ittrattati li juru reazzjoni(jiet) mhux mixtieqa)
- komuni (aktar minn wiehед iżda inqas minn 10 annimali f'100 annimal ittrattat)
- mhux komuni (aktar minn wiehед iżda inqas minn 10 annimali f'1,000 annimal ittrattat)
- rari (aktar minn wiehед iżda inqas minn 10 annimali f'10,000 annimal ittrattat)
- rari ħafna (inqas minn annimal wiehед f'10,000 annimal ittrattat, inklużi rapporti iżolati).

4.7 Użu fit-tqala, fit-treddigh u fi żmien il-bidien

Studji fil-laboratorju fil-firien u fil-fniek ma taw l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew embrijotossici ta' doxycycline. Madankollu, billi m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fl-ispeċi fil-mira, l-użu mhux rakkomandat waqt it-tqala.

Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju mill-veterinarju responsabbli.

4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra jew forom ohra ta' interazzjoni

Doxycycline m'għandux jintuża fl-istess hin ma' antibijotiċi ohra, speċjalment mediċini batteriċi bħall-β-lactams. Tista' ssehh reżistenza inkroċjata għal tetracyclines. Il-half-life ta' doxycycline hija mnaqqsa bl-għoti fl-istess hin ta' barbiturates, phenytoin u carbamazepine. Jistgħu jkunu mehtieġa aġġustamenti fid-dożaġġ f'suġġetti taht terapija bl-antikoagulanti, billi tetracyclines inaqqsu l-attività fil-plażma tal-protrombina. Għoti simultanju ta' assorbenti orali, antiċidi u preparazzjonijiet inklużi katjoni multivalenti għandu jiġi evitat billi jnaqqas id-disponibbiltà ta' doxycycline.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Għalużu orali.

Id-dożaġġ huwa ta' 10 mg doxycycline għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum li jikkorrispondi għal pillola waħda għal kull 25 kg ta' piż tal-ġisem. Sabiex tassigura dożaġġ tajjeb, il-piż tal-annimali għandu jittiehed preċiż kemm jista' jkun sabiex tevita dożaġġ żejjed jew dożaġġ mhux biżżejjed. Sabiex jiġi aġġustat id-dożaġġ, pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs. Id-dożaġġ jista' jinqasam f'żewġ għotjiet kuljum. It-tul tat-trattament jista' jiġi adattat skont ir-rispons kliniku, wara valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju.

Marda	Kors tad-dożaġġ	Kemm iddum it-trattament
Infezzjoni fl-apparat respiratorju	10 mg / kg kuljum	5-10 ijiem
Ehrlichiosis tal-klieb	10 mg / kg kuljum	28 jum

4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Jista' jsehh rimettar fi klieb b'5 darbiet id-doża rakkomandata. Ġew irrappurtati livelli miżjudi ta' ALT, GGT, ALP u bilirubina totali fil-klieb b'doża eċċessiva ta' 5 darbiet.

4.11 Perjodu ta' tiżmim)

Mhux applikabbli.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: Antibatterji għal użu sistemiku; Tetracyclines.
Kodiċi ATC veterinarja: QJ01AA02.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Doxycycline huwa antibijotiku tal-klassi tat-tetracyclines bi spettru wiesa' attiv kontra numru kbir ta' batterji gram pożittivi u gram negattivi inklużi kemm speċi aerobiċi kif ukoll anerobiċi.

Doxycycline jinibixxi s-sintezi tal-proteina batterika billi jehel mas-subunitajiet ribosomali ta' 30-S. Dan jinterferixxi mal-irbit tal-aminoacetyl-tRNA mas-sit tal-aċċettatur fuq il-kumpless tar-ribosoma tal-mRNA u jipprevjeni l-akkoppjament tal-aċidi amminiċi mal-ktajjen tal-peptidi li jtaflu; doxycycline għandu attività predominantement batterjostatika.

Il-penetrazzjoni ta' doxycycline fiċ-ċellula batterika ssehh kemm permezz tat-trasport attiv kif ukoll permezz tad-diffużjoni passiva.

Il-mekkaniżmi ewlenin tar-reżistenza miksuba għall-antibijotiċi tal-klassi tat-tetracyclines jinkludu effluss attiv u protezzjoni ribosomali. It-tielet mekkaniżmu huwa d-degradazzjoni enzimatika. Il-ġeni li jimmedjaw ir-reżistenza jistgħu jingarru fuq plażmidi jew transposoni, bħal pereżempju, *tet(M)*, *tet(O)*, u

tet(B) li jistgħu jinstabu kemm f'organizmi gram-pożittivi kif ukoll f'organizmi gram-negattivi inklużi iżolati kliniċi.

Ir-reżistenza inkroċjata għal tetraciklini oħra hija komuni iżda tiddependi fuq il-mekkaniżmu li jagħti reżistenza. Minhabba l-liposolubilità akbar u l-abbiltà akbar li jgħaddi mill-membrani taċ-ċelluli (meta mqabbla mat-tetracycline), doxycycline jżomm ċertu grad ta' effikaċja kontra l-mikroorganizmi b'reżistenza miksuba għat-tetracyclines permezz ta' pompi tal-effluss. Madankollu, reżistenza medjata minn proteini ta' protezzjoni ribosomali tagħti reżistenza inkroċjata għal doxycycline.

Il-valuri MIC li ġejjin għall-batterji fil-mira ngabru bejn l-2017 u l-2018 bħala parti mill-istudji ta' sorveljanza Ewropea li għaddejjin bħalissa:

Patoġenu batteriku	Origini (<i>numru ta' razez ittestjati</i>)	MIC ₅₀ (µg / ml)	MIC ₉₀ (µg / ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kelb - apparat respiratorju (38)	0.12	0.5
<i>Pasteurella spp.</i>	Kelb - apparat respiratorju (27)	0.12	0.25

Data ta' suxxettibilità antibijotika għal *Ehrlichia canis* huma limitata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti orali, il-bijodisponibilità ta' doxycycline hija ta' 45% fil-klieb. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' 4.5 µg/ml jintlaħqu fi żmien 3 sigħat wara l-għoti orali, u jappoġġaw li doxycycline huwa assorbit malajr mill-passaġġ gastrointestinali.

Distribuzzjoni

Doxycycline huwa generalment imqassam mal-organizmu minhabba l-karatteristiċi fiżikokimiċi tiegħu, peress li huwa liposolubbli hafna. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa ta' 1.72 l/kg fil-klieb, u jappoġġja li doxycycline jinfirx mid-demem fit-tessuti. L-irbit tal-proteini fil-klieb huwa rrapportat bħala 91.75% ± 0.63 u 91.4% fil-letteratura.

Il-konċentrazzjonijiet tat-tessut, bl-eċċezzjoni tal-ġilda, huma generalment oghla mil-livelli tal-plażma, inklużi l-organi tat-tneħħija (fwied, kliewi u msaren) u għall-pulmun.

Eliminazzjoni

Wara għoti wieħed, l-eliminazzjoni tal-half-life ($T_{1/2}$) hija ta' 7.84 sigħat. L-eskrezzjoni sseħħ f'forma attiva mhux mibdula (90%) permezz tal-ippurgar (madwar 75%), permezz tal-awrina (madwar 25%) u inqas minn 5% permezz tal-kanali tal-bili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet maġġuri

M'hemm xejn magħruf.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: 3 snin.

6.4 Taghrif speċjali dwar kif ghandu jinhażen

Taħżinx f'temperaturi oghla minn 25°C.
Żomm il-folja fil-kartuna ta' barra.

6.5 In-natura u l-ghamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Folji(kumpless tal-polyvinyl chloride acetyl chloride u fojl tal-aluminju) ta' 10 pilloli ippakkjat f'kaxxa tal-kartun.

Kaxxa tal-kartun li fiha 1 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 2 folji ta' 10 pilloli
Kaxxa tal-kartun li fiha 10 folji ta' 10 pilloli

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma giex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ)

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISTA U/JEW UŻU

Mhux applikabbli.

ANNESS III
TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartun għal 1 x 10 pilloli, 2 x 10 pilloli u 10 x 10 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 250 mg pilloli għall-klieb
doxycycline hyclate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

Kullpillola fiha:
Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 250 mg

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli

4. DAQS TAL-PAKKETT

1 x 10 pilloli
2 x 10 pilloli
10 x 10 pilloli

5. SPEĊI GĦAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb

6. INDIKAZZJONI(JIET)

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

10. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-folja fil-pakkett ta' barra.

12. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: aqra l-fuljett ta' tagħrif.

13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Ghall-kura tal-animali biss. Ghandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ghandha timtela fuq livell nazzjonali.

16. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ghandha timtela fuq livell nazzjonali.

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott {numru}

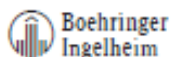
TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ BLISTERS JEW STRIXXI

Folja ta '10 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 250 mg pilloli għall-klieb
doxycycline hyclate

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ



3. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi {xahar/sena}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

5. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS"

Għall-kura tal-annimali biss.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:
<Isem ivvintat> 250 mg pilloli għall-klieb

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:
Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Franza

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 250 mg pilloli għall-klieb
doxycycline hyclate

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I) U INGREDJENT(I) OHRA

Kullpillola fiha:

Sustanza attiva:

Doxycycline (bħala doxycycline hyclate) 250 mg

sofor ċari għal sofor, bikonvessi, tondi, imnaqqxapilloli.

Il pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs.

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Bordetella bronchiseptica* u *Pasteurella* spp. suxxettibbli għal doxycycline.

Għat-trattament ta' infezzjonijiet fl-apparat respiratorju inklużi rinite, tonsillite u bronkopulmonite kkawżati minn *Ehrlichia canis*.

5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Tużax f'każijiet ta' sensittività għall-ingredjent attiv, ingredjenti mhux attivi jew ingredjenti ohra.

Tużax f'annimali b'insuffiċjenza renali jew epatika.

Tużax f'annimali b'mard assoċjat mar-remettar jew disfaġja (diffikultà biex tibra') (ara wkoll is-sezzjoni "Effetti mhux mixtieqa").

Tużax f'annimali b'fotosensittività magħrufa (ara wkoll is-sezzjoni "Effetti mhux mixtieqa").

Tużax fi griewi qabel it-tlestija tal-formazzjoni tal-enamel tas-snien.

6. REAZZJONIJIET AVVERSI

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali inklużi rimettar, nawsja (sinjali li l-annimal jista' jkun marid), bżiq (bżiq iqattar mal-ħalq), esofagite (irritazzjoni tal-esofagu) u dijarea ġew irrappurtati rari f'kazijiet rari ħafna f'rapporti spontanji.

Fotosensittività u fotodermatite (irritazzjoni tal-ġilda) jistgħu jseħħu wara t-terapija bit-tetracyclines, wara esponiment għal dawl tax-xemx intens jew dawl ultravjola. (Ara wkoll is-sezzjoni "Kontraindikazzjonijiet").

L-użu ta' tetracycline matul il-perjodu ta' żvilupp tas-snien jista' jwassal għal tibdil fil-kulur tas-snien.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni ħafna (aktar minn wieħed f'10 annimali ttrattati li juru reazzjoni(jiet) mhux mixtieqa)
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'100 annimal ittrattat)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'1,000 annimal ittrattat)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f'10,000 annimal ittrattat)
- rari ħafna (inqas minn annimal wieħed f'10,000 annimal ittrattat, inklużi rapporti iżolati).

Jekk tinnota xi effetti avversi anke dawk mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jew taħseb li l-medicina ma ħadmitx, jekk jogħġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPEĊI LI GHALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Klieb.

8. DOŻA GHAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Għalużu orali.

Id-dożaġġ huwa ta' 10 mg doxycycline għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum li jikkorrispondi għal pillola waħda għal kull 25 kg ta' piż tal-ġisem. Id-dożaġġ jista' jinqasam f'żewġ għotjiet kuljum. It-tul tat-trattament jista' jiġi adattat skont ir-rispons kliniku, wara valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju.

Marda	Kors tad-dożaġġ	Kemm iddum it-trattament
Infezzjoni fl-apparat respiratorju	10 mg / kg kuljum	5-10 ijiem
Ehrlichiosis tal-klieb	10 mg / kg kuljum	28 jum

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Sabiex tassigura dożaġġ tajjeb, il-piż tal-annimali għandu jittiehed preċiż kemm jista' jkun sabiex tevita dożaġġ żejjed jew dożaġġ mhux biżżejjed. Sabiex jiġi agġustat id-dożaġġ, pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ partijiet indaqs. Pilloli għandhom jingħataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar.

10. ŻMIEN KEMM IDUM TAJJEB IL-PRODOTT MEDICINALI

Mhux applikabbli.

11. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żommil-folja fil-kartuna ta' barra.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq il-kartuna wara "Jiskadi".

Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xaħar.

12. TWISSIJAJIET SPEĊJALI

Twissijiet speċjali għal kull speci għal xiex huwa indikat

Għall-veterinarju

Infezzjoni b'*ehrlichia canis*: it-trattament għandu jinbeda mal-bidu ta' sinjali kliniċi. Il-qerda shiħa tal-patoġenu mhux dejjem tinkiseb, iżda t-trattament għal 28 jum ġeneralment iwassal għal fejqan tas-sinjali kliniċi u tnaqqis tat-tagħbija batterika. Jista' jkun meħtieġ tul ta' żmien itwal ta' trattament, ibbażat fuq valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli, partikolarment f' ehrlichiosis severa jew kronika. Il-pazjenti kollha ttrattati għandhom jiġu mmonitorjati regolarment, anke wara l-kura klinika.

Prekawżjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Pillolighandhom jingħataw mal-ikel sabiex jiġi evitat ir-rimettar u biex titnaqqas il-probabbiltà ta' irritazzjoni tal-esofagu.

Il-prodott għandu jingħata b'kawtela lil annimali żgħar, peress li t-tetracyclines bħala klassi jistgħu jikkawżaw tibdil permanenti fis-snien, meta jingħata waqt l-iżvilupp tas-snien. Madankollu, letteratura umana tindika li doxycycline huwa inqas probabbli minn tetracyclines oħra li jikkawżaw dawn l-anormalitajiet, minħabba l-kapaċità mnaqqsa tiegħu li jikkelata l-kalċju.

Għall-veterinarju

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun ibbażat fuq l-identifikazzjoni u l-ittestjar tas-suxxettibilità tal-patoġeni fil-mira. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika u għarqfien tas-suxxetibilità tal-patoġeni fil-mira fil-livell lokali/reġjonali. L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fil-fuljett jista' jżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal doxycycline u jista' jnaqqas l-effikaċja tat-trattament b'tetracyclines oħra, minħabba l-potenzjal għal reżistenza inkroċjata.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju għandu jkun skont il-politiki antimikrobiċi uffiċjali, nazzjonali u reġjonali.

Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Persuni li għandhom sensittività eċċessiva magħrufa għal doxycycline jew tetracyclines oħra għandhom jevitaw kuntatt mal-prodott mediċinali veterinarju u għandu jintlibes tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn ingwanti meta jiġi mmanigġjat il-prodott mediċinali veterinarju.

F'każ ta' irritazzjoni tal-ġilda, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Inġestjoni aċċidentali, speċjalment mit-tfal, tista' tikkawża reazzjonijiet avversi bħal emesi. Biex tkun evitata inġestjoni aċċidentali, il-folji għandhom jiddaħħlu lura fl-imballaġġ ta' barra u jinżammu f' post sikur. F'każ ta' inġestjoni aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif jew it-tikketta lit-tabib.

Tqala u treddiġħ

Studji fil-laboratorju fil-firien u fil-fniek ma taw l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew embrijotossiċi (malformazzjonijiet jew deformitajiet tal-embrijun) ta' doxycycline. Madankollu, billi m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fl-ispeċi fil-mira, l-użu mhux rakkomandat waqt it-tqala.

Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju mill-veterinarju responsabbli.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni

Doxycycline m'għandux jintuża fl-istess hin ma'antibijotiċi oħra speċjalment mediċini batteriċi bħal β -lactams (pereżempju penicillina, ampicillina). Tista' ssehh rezistenza inkroċjata għal tetracyclines. Il-half-life ta' doxycycline hija mnaqqsa bl-għoti fl-istess hin ta' barbiturates (xi tipi ta' sedattivi jew trankwilizzanti), phenytoin u carbamazepine (żewġ tipi ta' medikazzjonijiet antiepilettiċi). Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti f'id-dożaġġ f'suġġetti taħt terapija bl-antikoagulanti (sustanzi li jraqqu d-demm), billi t-tetracyclines inaqqsu l-attività fil-plażma tal-protrombina. Għoti simultanji ta' assorbenti orali, antiċidi (sustanzi għall-protezzjoni tal-istonku) u preparazzjonijiet inklużi katjoni multivalenti għandu jiġi evitat billi jnaqqsu d-disponibbiltà ta' doxycycline.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti)

Jista' jsehh rimettar fi klieb b'5 darbiet id-doża rakkomandata. Ġew irrappurtati livelli miżjuda ta' ALT, GGT, ALP u bilirubina totali fil-klieb b'doża eċċessiva ta' 5 darbiet.

13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR RIMI TA' PRODOTT MHUX UŻAT JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEKK IKUN IL-KAŻ

Il-mediċini m'għandhomx jiġu mormija mal-ilma maħmuġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jipproteġu l-ambjent.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

Għandha timtela fuq livell nazzjonali.

15. TAGHRIF IEHOR

Daqsijiet tal-pakketti:

1 x 10 pilloli, 2 x 10 pilloli jew 10 x 10 pilloli.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.