

Bijlage I

Lijst van de benamingen, de farmaceutische vorm, de sterktes van de diergeneesmiddelen, de diersoorten, de toedieningsweg, de houders van een vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldiersoort(en)	Toedieningsweg
België	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
België	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Denemarken	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Denemarken	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Duitsland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldierso ort(en)	Toedieningswe g
Frankrijk	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Frankrijk	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Frankrijk	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxycycline	250 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Griekenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Griekenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldiersoort(en)	Toedieningsweg
Griekenland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxycycline	250 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Groot-Brittanië (Noord-Ierland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Groot-Brittanië (Noord-Ierland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Ierland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening

¹Voor Groot-Brittanië is het EU-recht vanaf 1 januari 2021 alleen van toepassing op het grondgebied van Noord-Ierland (NI) voor zover voorzien in het Protocol betreffende Ierland/NI.

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldierso ort(en)	Toedieningswe g
Ierland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Italië	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Italië	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Italië	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doxycycline	250 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Kroatië	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldierso ort(en)	Toedieningswe g
Kroatië	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxycycline	250 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Lithouwen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Lithouwen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldierso ort(en)	Toedieningswe g
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Nederland	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	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Nederland	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	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Noorwegen	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldierso ort(en)	Toedieningswe g
Noorwegen	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Portugal	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	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxycycline	250 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Roemenië	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldierso ort(en)	Toedieningswe g
Roemenië	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Roemenië	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxycycline	250 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Slovakije	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Slovakije	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Spanje	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	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening

Lidstaat EU/EEA	Houder van een vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Doeldierso ort(en)	Toedieningswe g
Spanje	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	Tabletten	Honden	Orale toediening
Tsjechië	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Honden	Orale toediening
Tsjechië	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Zweden	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycycline	20 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening
Zweden	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycycline	100 mg	Tabletten	Katten en honden	Orale toediening

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Ronaxan en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Ronaxan en verwante namen zijn tabletten die 20 mg, 100 mg of 250 mg doxycyclinehydraat als werkzame stof bevatten. Doxycycline is een tweedegeneratie, breed spectrum cycline dat behoort tot de familie van tetracyclinen. Het is werkzaam tegen een groot aantal grampositieve en gramnegatieve pathogenen, waaronder stammen die resistent zijn tegen tetracyclinen van de eerste generatie.

Op 12 augustus 2019 heeft Duitsland uit hoofde van artikel 34, paragraaf 1, van Richtlijn 2001/82/EG bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een verwijzingsverzoek ingediend voor Ronaxan en verwante namen. Duitsland verwees de zaak vanwege de afwijkende besluiten die de EU-lidstaten op nationaal niveau hebben genomen, met als gevolg discrepanties in de productinformatie voor Ronaxan en verwante namen.

Er is in de bestaande productinformatie vooral sprake van disharmonie op het gebied van doeldiersoorten, indicaties en dosering.

Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) werd verzocht advies uit te brengen over deze kwestie en de productinformatie voor Ronaxan en verwante namen te harmoniseren.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Deze verwijzing betreft Ronaxan-tabletten van 20 mg, 100 mg en 250 mg.

Samenvatting van de productkenmerken (SPC) rubriek 4.1 Doeldiersoorten

Voor Ronaxan-tabletten van 20 mg waren alle betrokken producten goedgekeurd voor de doeldiersoorten 'honden en katten', maar er bestonden kleine verschillen in de formulering voor de doeldiersoort 'honden'. Daarom werd de harmonisatie van de doeldiersoorten 'honden en katten' aanvaardbaar geacht.

Voor Ronaxan-tabletten van 100 mg was de harmonisatie naar 'honden en katten' in sommige lidstaten een uitbreiding van de doeldiersoort kat. Aangezien Ronaxan al lange tijd voor gebruik bij katten is geregistreerd zonder dat er bedenkingen zijn ten aanzien van de werkzaamheid of de veiligheid, zoals blijkt uit gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking, werd deze harmonisatie ook aanvaardbaar geacht.

Ronaxan-tabletten van 250 mg waren goedgekeurd voor gebruik bij honden in alle producten waarop deze verwijzing betrekking heeft; de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) heeft dan ook geen wijziging voorgesteld aangezien harmonisatie reeds had plaatsgevonden.

SPC rubriek 4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Indicatie voor gebruik bij luchtweginfecties

De voorgestelde indicatie voor honden was: *'Voor de behandeling van acute en chronische infecties van de bovenste luchtwegen en besmettelijke hondenhoest, met inbegrip van rhinitis, tonsillitis en bronchitis, die worden veroorzaakt door Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.'*

De voorgestelde indicatie voor katten was: '*Voor de behandeling van acute en chronische infecties van de bovenste luchtwegen, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchitis, die worden veroorzaakt door Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*'

Ter ondersteuning van de voorgestelde indicatie voor gebruik bij luchtweginfecties verwees de houder van de vergunning voor het in de handel brengen naar gegevens over de minimaal remmende concentratie (MIC) van doxycycline voor de doelpathogenen, farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) gegevens, waaronder een nieuwe analyse die was opgenomen in het deskundigenrapport van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, en klinische gegevens die waren gepresenteerd in de oorspronkelijke handelsvergunningsaanvragen en in de gepubliceerde literatuur.

Gevoeligheidsgegevens werden ontleend aan toezichtprogramma's in Frankrijk (Resapath-verslagen)², Duitsland (BVL-verslagen)³ en de ComPath-studie II (Morrissey, *et al* 2016⁴) en III, uitgevoerd door het Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA)-groep, met gegevens uit maximaal twaalf Europese landen. De gegevens uit deze laatste studie werden beschouwd als de meest relevante aangezien ze MIC-distributies uit verschillende landen omvatte.

Er zijn geen vastgestelde klinische breekpunten voor *Pasteurella* spp. en *Bordetella bronchiseptica* bij katten en honden, maar vergeleken met de voorzichtige epidemiologische cut-offwaarde van 1 µg/ml voor doxycycline voor *Pasteurella multocida* en de epidemiologische cut-offwaarde van 1 µg/ml voor tetracycline voor *Bordetella bronchiseptica* die beschikbaar waren bij het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie, waren de gepresenteerde MIC's voor isolaten van honden en katten met luchtwegaandoeningen die de afgelopen 5 jaar waren verzameld, representatief voor de 'wild-type'-populatie (MIC₉₀ doorgaans ≤0,25 µg/ml voor *Pasteurella* spp. en *P. multocida* en ≤1 µg/ml voor *Bordetella bronchiseptica*). Er werden in de loop van de tijd ook geen significante trends van verminderde gevoeligheid opgemerkt op basis van vergelijkingen van MIC-gegevens van ComPath II (gegevens van 2013-2014) en ComPath III (gegevens van 2017-2018), jaarlijkse Resapath-verslagen van 2013 tot 2018², en BVL-verslagen van 2006/2007 tot 2018.

Volgens de nieuwe PK/PD-analyse die de houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft overlegd, zou de aanbevolen dosering het mogelijk maken om doelpacteriën met een MIC <0,03 µg/ml bij katten en <0,125 µg/ml bij honden te behandelen. Bij gebruik van deze cut-offs zou de behandeling slechts gedeeltelijk werkzaam zijn tegen de doelpathogenen bij honden (68% van *B. bronchiseptica* en 82% van *Pasteurella* spp. bij honden met luchtweginfecties vertoonde een MIC <0,125 µg/ml in de ComPath III-gegevens) en niet bevestigd bij katten (geen isolaat van *Pasteurella* spp. bij katten met luchtweginfecties vertoonde een MIC <0,03 µg/ml in de ComPath III-gegevens). Dit werd als enigszins zorgwekkend beschouwd, maar er werd ook erkend dat er mogelijk enkele specifieke kenmerken van de luchtwegen zijn die in de PK/PD-analyse niet in

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.

aanmerking worden genomen, zoals potentieel hogere geneesmiddelenconcentraties in de epitheel aflijnende vloeistof, zoals is aangetoond voor tigecycline bij mensen, een representant uit de groep tetracyclinen (Rodvold, *et al* 2017)⁵.

De klinische onderzoeken die voor Ronaxan werden uitgevoerd als onderdeel van de oorspronkelijke aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen en die van belang zijn voor een indicatie van een luchtweginfectie, omvatten 14 ongecontroleerde proeven die in 1984 en 1985 werden uitgevoerd, waarbij 31 honden en 101 katten poliklinisch werden onderzocht in de praktijken van diverse specialisten of op de Nationale Veterinaire School in Nantes en Toulouse, alsook één vergelijkende proef waarbij katten en honden met Ronaxan of amoxicilline werden behandeld. De dieren werden gedurende 3 tot 30 dagen behandeld met een dagelijkse dosis van 10 mg per kg lichaamsgewicht (lg). Er werd een algeheel genezingspercentage van 85% gemeld, een duidelijke verbetering bij 13% en 2% bleef zonder resultaat. De op basis van deze proeven verkregen bevestiging van de werkzaamheid werd echter beperkt bevonden vanwege tekortkomingen in de onderzoeksopzet (afwezigheid van een controlegroep, onvoldoende beschreven opname/uitsluiting van de onderzoeksdieren en uitkomstmaten voor de werkzaamheid, gebrek aan bacteriologische diagnose, en niet-uniforme behandelingsduur).

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verwees ook naar gepubliceerde literatuur^{6, 7, 8, 9, 10, 11}. Geen van de zes aangehaalde verwijzingen bevatte gegevens over de klinische werkzaamheid die van belang werden geacht voor de voorgestelde indicatie. Er werd echter erkend dat de genoemde literatuur het gebruik van tetracyclinen voor de behandeling van luchtwegaandoeningen bij honden en katten ondersteunde. Dit laatste werd ook bevestigd door de International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID), die het gebruik van doxycycline (in de voorgestelde dosis van 10 mg per kg lg) aanbeveelt als eerstelijnsbehandeling voor acute en chronische bacteriële infecties van de bovenste luchtwegen bij katten en honden (Lappin *et al.* 2017)¹².

Hoewel de verstrekte gegevens over de werkzaamheid als beperkt werden beschouwd, was het CVMP van mening dat in het kader van een verwijzing op grond van artikel 34 een indicatie kan worden gehandhaafd op basis van langdurig gebruik in combinatie met een gebrek aan bewijs van risico's, zoals nieuwe informatie over geneesmiddelenbewaking in verband met een vermoedelijk gebrek aan verwachte werkzaamheid. Ronaxan is op basis van gegevens over geneesmiddelenbewaking tussen 1 januari 1999 en 31 oktober 2020 goedgekeurd voor de behandeling van luchtweginfecties bij katten en honden in alle lidstaten waar Ronaxan is toegestaan, met de kanttekening dat het mondiaal gezien vermoedelijk niet werkzaam is voor 0,02 besmette dieren per 10.000 behandelde dieren. Bovendien werd in internationale richtsnoeren voor het gebruik van antimicrobiële middelen erkend dat doxycycline in de voorgestelde dosering wordt aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor luchtweginfecties bij honden en katten (Lappin *et al* 2017)¹². Op basis hiervan werd geconcludeerd dat de indicatie voor behandeling van luchtweginfecties voor beide doeldiersoorten kon worden aanvaard.

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

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

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

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

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

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

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

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

De door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde geharmoniseerde indicatie werd echter niet volledig passend geacht om de volgende redenen:

Noch de indicatie voor besmettelijke hondenhoest (CIRDC), noch bronchitis is in enige nationaal goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken opgenomen. Deze toevoegingen konden niet worden aanvaard, aangezien een verwijzing krachtens artikel 34 tot doel heeft de verschillen tussen de productinformatie in de verschillende lidstaten te harmoniseren. Het is derhalve niet mogelijk nieuwe indicaties toe te voegen die eerder in geen enkele lidstaat waren goedgekeurd.

De voorgestelde geharmoniseerde indicatie omvatte acute en chronische infecties van de bovenste luchtwegen. Aangezien in de meeste nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken geen onderscheid werd gemaakt tussen acute en chronische infecties, werd het voorstel om de indicatie zodanig uit te breiden dat deze specifiek acute en chronische luchtweginfectie omvat, niet passend geacht.

Aangezien een indicatie tegen *Pasteurella* spp. werd voorgesteld, werd een afzonderlijke indicatie tegen *P. multocida* niet nodig geacht.

De voorgestelde verwijdering van infecties van de onderste luchtwegen werd als twijfelachtig beschouwd, aangezien antimicrobiële behandeling van luchtweginfecties vaak alleen geïndiceerd is wanneer de infectie de onderste luchtwegen aantast.

Op grond van het bovenstaande stemde het CVMP in met de volgende indicatie voor beide doeldiersoorten in de geharmoniseerde SPC: '*Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie, die worden veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige Bordetella bronchiseptica en Pasteurella spp.*'

Indicatie voor huidinfecties

De voorgestelde indicatie voor honden was: '*Voor de behandeling van acute en subacute oppervlakkige huidinfecties waaronder purulente dermatitis, in verband met Staphylococcus spp.*'

De voorgestelde indicatie voor katten was: '*Voor de behandeling van acute en subacute oppervlakkige huidinfecties waaronder purulente dermatitis in verband met Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp.*'

Ter ondersteuning van de voorgestelde indicaties voor huidinfecties verwees de houder van de vergunning voor het in de handel brengen naar MIC-gegevens over doxycycline voor de doelpathogenen, PK/PD-gegevens en klinische gegevens die in de oorspronkelijke aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen en in de gepubliceerde literatuur worden gepresenteerd.

Gevoeligheidsgegevens waren voornamelijk afkomstig uit het ComPath III-onderzoek dat werd uitgevoerd door de CEESA-groep, waaronder gegevens uit maximaal twaalf Europese landen, maar ook uit Franse toezichtprogramma's (Resapath-verslagen 2013-2018)².

Voor stafylokokken bij honden heeft het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de volgende klinische breekpunten vastgesteld voor doxycycline voor infecties van de huid en de weke delen veroorzaakt door *Staphylococcus pseudintermedius*: $\leq 0,125$ µg/ml voor gevoelig, 0,25 voor matig gevoelig en $\geq 0,5$ voor resistent. Op basis van deze breekpunten werd 40,5% van de isolaten van de *S. intermedius*-groep in de ComPath III-studie (n=440) als resistent beschouwd. Het hoge resistentieniveau werd ook bevestigd door gepubliceerde gegevens uit Frankrijk (Ganiere *et al.*, 2005)¹³ en Denemarken (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴ die wijzen op een resistentiepercentages bij *S.*

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.

pseudintermedius van honden van respectievelijk 46% (totaal n=50) en ongeveer 40% (totaal n=93) (gegevens gebaseerd op isolaten verzameld tussen 2002-2012). Volgens gegevens van Resapath over *S. pseudintermedius* van infecties van de huid en weke delen bij honden daalde het percentage als gevoelig geclassificeerde stammen van 90% (n=58) in 2017 tot 60% (n=62) in 2018.

Voor katten waren de MIC's voor *P. multocida* en *Pasteurella* spp. van huidinfecties vergelijkbaar met die voor luchtweginfecties (MIC₅₀=0,12 µg/ml en MIC₉₀=0,25 µg/ml. De gemelde MIC₅₀ en MIC₉₀ voor stafylokokken waren 0,06 µg/ml en 0,5 µg/ml voor *S. aureus* (n=48), 0,06 µg/ml en 0,25 µg/ml voor *S. felis* (n=33) en voor coagulase-negatieve stafylokokken (n=44), en 0,06 µg/ml en 4 µg/ml voor de *S. intermedius*-groep (n=24). Er zijn geen breekpunten voor katten beschikbaar, maar op basis van de verstrekte PK/PD-analyse zou de aanbevolen dosering de behandeling van doelbacteriën met een MIC<0,03 µg/ml bij katten mogelijk maken. Door het gebruik van deze cut-off is de werkzaamheid van de behandeling bij katten niet bevestigd.

De klinische onderzoeken die voor Ronaxan zijn uitgevoerd als onderdeel van de oorspronkelijke aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen omvatten 43 honden die werden behandeld voor pyoderma of "pseudo-pyoderma" en 22 honden en 10 katten die werden behandeld voor abscessen, fistels of geïnfecteerde wonden. De behandelingsduur varieerde van 5 tot 20 dagen. Het responspercentage bedroeg 56% voor pyodermie en 69% voor abscessen, fistels of geïnfecteerde wonden. De bevestiging van de werkzaamheid voor de voorgestelde indicaties die uit deze onderzoeken werd verkregen, werd als zeer beperkt beschouwd vanwege tekortkomingen in de onderzoeksopzet (gebrek aan een controlegroep, onvoldoende beschreven opname/uitsluiting van de onderzoeksdieren en uitkomstmaten voor de werkzaamheid, gebrek aan bacteriologische diagnose, en niet-uniforme behandelingsduur). Bovendien werden er geen katten met pyoderma bij het onderzoek betrokken en werd het responspercentage voor de behandeling van pyoderma bij honden laag geacht.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verwees ook naar gepubliceerde literatuur, maar geen van de vier aangehaalde referenties leverde klinische gegevens over de werkzaamheid die relevant waren voor de voorgestelde indicatie. Er werd ook opgemerkt dat in de ISCAID-richtsnoeren voor oppervlakkige bacteriële folliculitis bij honden (Hillier *et al* 2014)¹⁵ doxycycline niet wordt aanbevelen als eerstelijnsbehandeling, maar als tweedelijnsbehandeling. Bovendien is de in de bovengenoemde richtsnoeren aanbevolen behandelingsduur voor oppervlakkige pyoderma bij honden aanzienlijk langer dan de duur die is goedgekeurd voor Ronaxan voor huidinfecties (d.w.z. 21 dagen in vergelijking met 5-10 dagen).

Ronaxan is in de meeste lidstaten waar het middel is toegestaan, niet goedgekeurd voor de behandeling van huidinfecties. Voor honden toonden gevoeligheidsgegevens aan dat doxycycline-resistentie bij het belangrijkste doelpathogeen vaak voorkomt (40,5% voor de *S. pseudintermedius*-groep) en wijdverbreid is in Europa. Er was sprake van schaarheid van klinische gegevens die de werkzaamheid voor de voorgestelde indicatie voor gebruik moesten ondersteunen en daarnaast van onzekerheid of de goedgekeurde behandelingsduur voldoende zou zijn. Voor katten werd de voorgestelde indicatie voor de huid niet ondersteund door de verstrekte PK/PD-gegevens en ontbraken klinische gegevens die relevant zijn voor de voorgestelde indicatie. De werkzaamheid van Ronaxan bij het voorgestelde doseringsschema voor de voorgestelde indicatie bij honden en katten werd geacht onvoldoende te zijn ondersteund, wat vanwege het risico van resistentieontwikkeling als bijzonder zorgwekkend werd beschouwd voor een antimicrobiële stof.

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

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

Op grond hiervan was het CVMP van oordeel dat de verhouding tussen de baten en de risico's voor de voorgestelde huidindicaties bij honden en katten negatief is en dat deze indicaties dienen te worden weggelaten.

Indicatie voor ehrlichiose

De behandeling van door vectoren overgedragen ziekten die in verband worden gebracht met *Ehrlichia canis* is in een aantal lidstaten toegestaan en de goedkeuring ervan was gebaseerd op literatuurgegevens.

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van door vectoren overgedragen ziekten die verband houden met *E. canis* bij honden, verwees de houder van de vergunning voor het in de handel brengen naar gegevens over de werkzaamheid uit gepubliceerde literatuur, die betrekking hebben op zowel experimentele als natuurlijke infecties. Er waren acht verslagen beschikbaar met betrekking tot honden die experimenteel waren geïnfecteerd met *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. De groepsgrootte was over het algemeen klein en de behandelingschema's verschilden per studie. In slechts twee van de verslagen werd de voorgestelde dosering voor behandeling met doxycycline gebruikt. In deze twee studies genazen respectievelijk 8 van de 10 honden en 4 van de 5 honden (zoals geverifieerd via een negatieve polymerasekettingreactie (PCR-)analyse). In de overige onderzoeken werd doxycycline toegediend in lagere doses of verdeeld over twee dagelijkse doses, of werd de behandelingsduur ingekort. Bij deze experimentele onderzoeken werden geen controlegroepen betrokken.

Vanwege de tekortkomingen in de onderzoeksopzet en de rapportage werden deze experimentele onderzoeken alleen als ondersteunend beschouwd voor de voorgestelde indicatie van de behandeling van door vectoren overgedragen ziekten die verband houden met *E. canis* bij honden. Desalniettemin leken honden met klinische tekenen van monocytair ehrlichiose (CME) in deze experimentele onderzoeken binnen enkele dagen na aanvang van de behandeling met doxycycline klinisch te verbeteren.

Er werden vier verslagen gepresenteerd van studies met op natuurlijke wijze besmette honden. In een van deze studies (Breitschwerdt *et al.* (1998b)²⁴) bleek de behandeling met doxycycline de vier met *E. canis* besmette honden te genezen (zoals geverifieerd via een negatieve PCR). Eén hond was na zes maanden follow-up echter opnieuw PCR-positief en herinfectie kon niet worden uitgesloten. De honden in deze studie leken klinisch op de behandeling te reageren.

In een andere studie (Sainz *et al.* (2000)²⁵ werd de diagnose gesteld op basis van serologie, wat werd beschouwd als een tekortkoming van deze studie aangezien de diagnose niet werd bevestigd door PCR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

en bekend is dat *Ehrlichia* spp. serologische kruisreactiviteit vertonen, en besmetting met andere soorten dan *E. canis* derhalve niet kon worden uitgesloten. 32 van de 93 honden in de studie werden behandeld met doxycycline in de voorgestelde dosering. De toestand van honden met niet-specifieke symptomen verbeterde doorgaans binnen een korte periode (d.w.z. 1–2 dagen) en het aantal bloedplaatjes normaliseerde zich weer. Er werden geen gegevens over de klaring van *E. canis* overgelegd.

De derde studie (Van der Krogt (2010)²⁶) omvatte 50 honden met een vermoede besmetting met *E. canis* van het eiland Curaçao. De diagnose werd gesteld op basis van klinische verschijnselen, hematologie en/of een snelle test op immunoglobuline G-antistoffen. Niet in alle in de studie opgenomen gevallen werd dus bevestigd dat ze daadwerkelijk besmet waren met *E. canis*. De honden werden gedurende een periode van een tot drie weken behandeld met doxycycline (5–10 mg per kg lg per dag). Uit deze studie konden geen definitieve conclusies worden getrokken vanwege onduidelijkheden over de diagnose en de behandelingsduur in verhouding tot de uitkomst (er waren zeer weinig honden beschikbaar voor follow-upanalyses).

Het vierde verslag (Villaescusa *et al.* (2015)²⁷) omvatte 20 honden met CME, die op natuurlijke wijze besmet waren met *E. canis*. De diagnose was gebaseerd op klinische verschijnselen en serologie of PCR. De honden werden behandeld met de voorgestelde dosering en de meeste behandelde honden herstelden klinisch.

Over het geheel genomen boden de literatuurgegevens waaraan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen refereerde, beperkte ondersteuning voor de voorgestelde indicatie voor *E. canis* bij honden. Relevante gevoeligheidsgegevens ontbraken en er waren geen gecontroleerde klinische proeven beschikbaar ter ondersteuning van de indicatie. Er waren enkele reeksen casestudy's beschikbaar die leken te wijzen op klinische verbetering bij honden met acute of subklinische CME die met doxycycline werden behandeld in de voorgestelde dosis. Het CVMP erkende echter dat Ronaxan in verscheidene lidstaten is geïndiceerd voor de behandeling van infecties met *E. canis*, zonder bedenkingen ten aanzien van de gerapporteerde werkzaamheid. Daarom concludeerde het CVMP dat de indicatie voor de behandeling van door *Ehrlichia canis* veroorzaakte canine ehrlichiose bij honden aanvaardbaar was voor de geharmoniseerde SPC.

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van door vectoren overgedragen ziekte die verband houdt met *E. canis* bij katten verwees de houder van de vergunning voor het in de handel brengen naar werkzaamheidsgegevens uit gepubliceerde literatuur bestaande uit zeven verslagen^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Drie van de verslagen waren casestudy's of kleine reeksen casestudy's met betrekking tot katten met granulocytaire ehrlichiose veroorzaakt door *Anaplasma fagocytophilum* en werden daarom niet relevant geacht. Twee van de verslagen waren beoordelingsdocumenten en bevatten geen door eigendomsrechten beschermde gegevens. Er bleven twee verslagen over ter ondersteuning van de voorgestelde indicatie.

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

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

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

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

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

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

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

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

In de publicatie van Beaufiles (1999)²⁸ wordt een studie beschreven die elf katten met klinische verschijnselen en positieve serologie voor *E. canis* omvat. Zeven katten werden behandeld met doxycycline. Na enkele dagen behandeling waren de katten klinisch genezen. Het is bekend dat antilichamen tegen rickettsia-infecties kunnen worden gedetecteerd door middel van immunofluorescentie en enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA-)technieken, maar dat *E. canis* kruisreacties kan vertonen met andere *Ehrlichia*-soorten. Er is in dit onderzoek geen PCR gebruikt om gevallen te bevestigen, wat als een tekortkoming wordt beschouwd.

In de publicatie van Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ werden 3 katten beschreven die op natuurlijke wijze besmet waren met *E. canis* (stammen uit de Verenigde Staten) en die behandeld waren met doxycycline. Alle katten testten negatief op *E. canis*-specifieke antilichamen, maar besmetting met *E. canis*-achtige organismen werd bevestigd door PCR. De katten werden behandeld met doxycycline in hogere doses dan momenteel wordt voorgesteld. Alle katten kregen tegelijkertijd andere geneesmiddelen toegediend, waaronder prednisolon, wat de resultaten mogelijk beïnvloedt. De toestand van de katten verbeterde klinisch binnen enkele dagen na het begin van de behandeling.

De door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gepresenteerde gegevens leverden zeer beperkte ondersteuning voor de voorgestelde indicatie voor behandeling van een besmetting met *E. canis* bij katten. Er waren geen PK- of relevante PD-gegevens beschikbaar die de dosis en de werkzaamheid ondersteunden en er waren geen gecontroleerde klinische proeven beschikbaar ter ondersteuning van de indicatie, die op zeer weinig casussen berustte. Slechts in één verslag, dat betrekking heeft op 11 katten, zijn de gegevens afkomstig uit Europa, en de diagnose werd in deze gevallen uitsluitend op basis van serologie gesteld, zodat een kruisreactie met andere *Ehrlichia* spp. niet kon worden uitgesloten. Bacteriologische genezing na behandeling is onzeker, maar vermoedelijk onvolledig bij alle behandelde katten. Gezien deze tekortkomingen concludeerde het CVMP dat de indicatie feline ehrlichiose dient te worden weggelaten.

SPC rubriek 4.3 Contra-indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelde een lijst van contra-indicaties voor (overgevoeligheid, nier- of leverinsufficiëntie, ziekten die verband houden met braken of dysfagie, bekende lichtgevoeligheid, gebruik bij pups en kittens vóór voltooiing van de vorming van tandglazuur), die alle zijn opgenomen in goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken. Het CVMP concludeerde dat de lijst van contra-indicaties aanvaardbaar werd geacht met kleine aanpassingen conform de meest recente QRD-template.

SPC rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelde een speciale waarschuwing in de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken voor met betrekking tot aanbevelingen voor de behandeling van *E. canis*, waaronder een vermelding dat ernstige of chronische ehrlichiose langer dan 28 dagen moet worden behandeld. De tekst was afgeleid van verschillende rubrieken van eerder goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken en het CVMP aanvaardde deze met kleine wijzigingen.

SPC rubriek 4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Het advies om tabletten met voedsel toe te dienen om braken te voorkomen, zoals de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorstelde, werd aanvaardbaar geacht en was reeds aanwezig in de samenvattingen van de productkenmerken van de meeste lidstaten.

Een vermelding dat het gebruik van tetracyclinen tijdens de ontwikkeling van het gebit tandverkleuring kan veroorzaken, werd aanvaardbaar geacht.

Waarschuwingen met betrekking tot antimicrobiële resistentie werden aangebracht overeenkomstig de aanbevelingen in het CVMP-richtsnoer over de SPC voor diergeneesmiddelen die antimicrobiële stoffen bevatten (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

De door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde tekst voor '*Speciale voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen door de persoon die het diergeneesmiddel aan dieren toedient*' werd herzien overeenkomstig het CVMP-richtsnoer over de veiligheid voor de gebruiker van diergeneesmiddelen en de meest recente QRD-template en werd uitgebreid met informatie over het risico van kruisgevoeligheid en informatie over mogelijke bijwerkingen in verband met accidentele inname.

SPC rubriek 4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Er werden relevante bijwerkingen vermeld in nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken opgenomen in deze rubriek. Op basis van gegevens over geneesmiddelenbewaking na het in de handel brengen werd een frequentie van 'zeer zelden' aanvaard voor maag- en darmklachten. Bij gebrek aan gegevens uit solide klinische onderzoeken concludeerde het CVMP dat er op basis van gegevens over geneesmiddelenbewaking waarschijnlijk een meer representatieve frequentie beschikbaar was, aangezien het middel na te zijn toegelaten algemeen wordt gebruikt.

SPC rubriek 4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelde voor het gebruik van Ronaxan tijdens de zwangerschap en in overeenstemming met eerder goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken niet aan te bevelen en dit voorstel werd door het CVMP ondersteund.

SPC rubriek 4.8 Interacties

Met betrekking tot de wisselwerking met anti-epileptica werd voorgesteld om naast de barbituraten en fenytoïne ook carbamazepine op te nemen. Verder werd opgemerkt dat in sommige lidstaten in de samenvattingen van de productkenmerken een waarschuwing is opgenomen dat doxycycline het effect van antitrombotische middelen kan versterken aangezien tetracyclinen de plasma-activiteit van protrombine onderdrukken. Bovendien werd voorgesteld een algemene vermelding op te nemen dat multivalente kationen (zoals calcium, magnesium, aluminium en ijzer) de opname van doxycycline verminderen, zoals vermeld in de SPC's van verschillende lidstaten.

Hoewel er geen wetenschappelijke literatuur voorhanden is ter onderbouwing van de hierboven voorgestelde formuleringen, zijn de beschreven wisselwerkingen algemeen bekend in de veterinaire praktijk. Het CVMP stelde daarom voor deze informatie in de geharmoniseerde SPC te handhaven.

SPC rubriek 4.9 Dosering en toedieningsweg

Wat het doseringsschema betreft, was het voorstel voor alle indicaties 10 mg per kg lichaamsgewicht per dag voor honden en katten. De voorgestelde behandelingsduren waren 7 dagen voor acute luchtweginfecties, 10 dagen voor chronische luchtweginfecties, 21 dagen voor huidinfecties en 28 dagen voor ehrlichiose.

Ter ondersteuning van de voorgestelde dosering verwees de houder van de vergunning voor het in de handel brengen naar de PK/PD-eigenschappen van doxycycline zoals deze werden gepresenteerd in de oorspronkelijke aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen, naar een nieuwe PK/PD-analyse en gepubliceerde literatuur.

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

De nieuwe PK/PD-analyse, zoals uitgevoerd door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op basis van de dosis van 10 mg per kg lg per dag, wees uit dat een MIC van 0,125 µg/ml voor honden en 0,03 µg/ml voor katten een kans van ten minste 90% bood dat het doel werd bereikt.

Voor honden bood de PK/PD-analyse enige ondersteuning voor de werkzaamheid van de dosis van 10 mg per kg lg, hoewel er aanwijzingen waren dat een hogere dosis de voorkeur zou hebben, aangezien de cut-off van 0,125 µg/ml niet de gehele wild-typepopulatie voor de doelpathogenen bestreek. Er werd echter opgemerkt dat dit ook het geval was voor de hogere dosis van 20 mg per kg lg die in twee lidstaten was toegestaan. Voor katten ondersteunde de PK/PD-analyse niet de dosis van 10 mg per kg lg vanwege een hogere eiwitbinding bij katten in vergelijking met honden. Bovendien hebben de meeste doelpathogenen bij de hogere dosis van 20 mg per kg lg MIC's boven de PK/PD-cut-off (0,06 µg/ml voor de dosis van 20 mg/kg).

Er waren geen klinische onderzoeken naar de kenmerken van de dosering beschikbaar toen de oorspronkelijke aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen werden ingediend. De dosis van 10 mg per kg lg per dag werd gebruikt in de oorspronkelijke klinische proeven voor de behandeling van infecties van de luchtwegen en de huid, maar uit deze proeven konden geen duidelijke conclusies over de werkzaamheid worden getrokken vanwege tekortkomingen in de onderzoeksopzetten. Enige ondersteuning voor de dosis van 10 mg per kg lg per dag kon echter worden verkregen uit de reeks casussen die werd gepresenteerd ter ondersteuning van de werkzaamheid tegen canine ehrlichiose. Bovendien werd ook opgemerkt dat een dosis van 10 mg per kg lg per dag wordt aanbevolen in internationale consensusrichtsnoeren betreffende de behandeling van luchtweginfecties (Lappin *et al*, 2017)¹².

Concluderend kan worden gesteld dat de PK/PD-analyse enige ondersteuning heeft geboden voor de dosis van 10 mg per kg lg per dag bij honden maar niet bij katten. Het verhogen van de dosis tot 20 mg per kg lg zou het aandeel van bacteriële isolaten die als 'gevoelig' voor doxycycline worden beschouwd voor honden en katten niet substantieel verhogen en er zou een risico bestaan dat een verhoogde dosis kan leiden tot verminderde gastro-intestinale tolerantie voor het product (Savadelis *et al*, 2018)³⁵. Op basis hiervan en van het feit dat de dosis van 10 mg per kg lg per dag was toegestaan in de meeste lidstaten waar het al een aantal jaren bij honden en katten werd gebruikt zonder bedenkingen ten aanzien van de werkzaamheid, concludeerde het CVMP dat de dosis van 10 mg per kg lg voor de behandeling van luchtweginfecties bij honden en katten en ehrlichiose bij honden kon worden aanvaard.

Voor wat betreft de behandelingsduur werd het niet passend geacht de indicatie voor de luchtwegen uit te breiden naar de specifieke identificatie van acute en chronische luchtweginfecties en concludeerde het CVMP derhalve dat afzonderlijke aanbevelingen voor de dosering bij acute en chronische infecties niet werden geaccepteerd. Op basis van de momenteel goedgekeurde behandelingsduren concludeerde het CVMP dat de behandelingsduur voor luchtweginfecties bij honden en katten moet worden vastgesteld op 5-10 dagen. Deze behandelingsduur geeft de dierenarts de mogelijkheid een klinische beoordeling te verrichten zonder een langere behandelingsduur vast te stellen, wat in veel gevallen overbodig is.

Voor huidinfecties had de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een behandelingsduur van 21 dagen voorgesteld onder verwijzing naar de aanbevelingen van ISCAID (Hillier *et al*. 2014)¹⁵. Dit was een nieuwe behandelingsduur die in geen van de momenteel goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken was opgenomen en daarom niet binnen deze procedure kon worden aanvaard. Het CVMP concludeerde echter dat de verhouding tussen de

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.

baten en de risico's voor de indicatie huidinfecties bij katten en honden negatief is en dat elke verwijzing naar deze indicatie in de productinformatie moet worden weggelaten.

Voor de behandeling van *E. canis* bij honden achtte het CVMP de voorgestelde behandelingsduur van 28 dagen, zoals eerder goedgekeurd in verschillende lidstaten, aanvaardbaar. Hoewel er in de gepresenteerde klinische gegevens tekortkomingen konden worden vastgesteld, concludeerde het CVMP dat de overgelegde onderzoeken voldoende ondersteuning voor deze behandelingsduur boden.

SPC rubriek 4.10 Overdosering

De door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde tekst voor rubriek 4.10 in de geharmoniseerde SPC voor Ronaxan-tabletten was een samenvoeging van SPC's uit alle lidstaten waar Ronaxan is goedgekeurd. De gegevens waren afkomstig uit veiligheidsstudies bij doeldieren die onderdeel uitmaakten van de oorspronkelijke aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen. Het CVMP achtte de formulering aanvaardbaar, met kleine wijzigingen.

SPC rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De voorgestelde tekst voor deze rubriek werd bijgewerkt overeenkomstig het CVMP-richtsnoer voor de samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die antimicrobiële stoffen bevatten (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Er is passende informatie opgenomen met betrekking tot moleculaire genetica van verworven resistentie en gegevens over de gevoeligheid voor doelbacteriën. Het CVMP concludeerde dat de voorgestelde tekst aanvaardbaar was met wijzigingen (d.w.z. toevoeging van informatie over wanneer de gevoeligheidsgegevens werden verzameld, verwijdering van gegevens over de gevoeligheid voor doelpathogenen die niet langer in de indicaties zijn opgenomen, verwijdering van de vermelding dat er geen coresistentie is vastgesteld en verwijdering van de verwijzing naar PK/PD-cut-offs aangezien deze informatie voor de voorschrijver moeilijk te interpreteren werd geacht).

SPC rubriek 5.2 Farmacokinetiek

Het CVMP concludeerde dat de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde tekst voor deze rubriek met betrekking tot absorptie, distributie en eliminatie, met de wijzigingen aanvaardbaar werd geacht.

3. Beoordeling van de baten en risico's

Inleiding

Deze beoordeling van de baten en risico's wordt uitgevoerd in het kader van artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG, dat de voorwaarden voor het verlenen van een vergunning voor het diergeneesmiddel Ronaxan en verwante namen in de EU moet harmoniseren. De verwijzing leidt tot volledige harmonisatie van de productinformatie. Deze evaluatie is gericht op kwesties met betrekking tot de harmonisatie waardoor de baten-risicoverhouding kan veranderen.

Ronaxan is verkrijgbaar in tabletten die 20 mg, 100 mg of 250 mg doxycyclinehydraat als werkzame stof bevatten. Doxycycline behoort tot de tetracycline-familie en is werkzaam tegen een groot aantal grampositieve en gramnegatieve pathogenen.

Beoordeling van de baten

De volgende indicaties voor Ronaxan kunnen op basis van de ingediende gegevens worden ondersteund:

Honden:

Voor de behandeling van luchtweginfecties waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp.

Voor de behandeling van door *Ehrlichia canis* veroorzaakte canine ehrlichiose.

Katten:

Voor de behandeling van luchtweginfecties waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door voor doxycycline gevoelige *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp.

Ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van luchtweginfecties overlegde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een combinatie van in-vitro gevoeligheidsgegevens, farmacokinetische gegevens, een benadering met PK/PD-modellen, klinische werkzaamheidsgegevens van de oorspronkelijke aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen van Ronaxan en onderbouwing uit de literatuur.

De indicatie voor de behandeling van ehrlichiose bij honden werd ondersteund door gepubliceerde werkzaamheidsgegevens.

Het doseringsschema werd ondersteund door een PK/PD-benadering met actuele gegevens over de gevoeligheid voor de doeltbacteriën en/of onderbouwing uit de literatuur.

Risicobeoordeling

De aanbevolen doseringsschema's zijn niet verhoogd ten opzichte van wat al was goedgekeurd en de indicaties zijn niet uitgebreid ten opzichte van de indicaties die al waren goedgekeurd. De beoordeling van de veiligheid voor doeldieren, het risico voor het milieu en de veiligheid voor de gebruiker leverde derhalve geen nieuwe problemen op.

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

De geharmoniseerde productinformatie van Ronaxan bevat de noodzakelijke informatie om een veilig en doeltreffend gebruik van het product bij de doeldiersoorten te waarborgen.

De geharmoniseerde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen die in de productinformatie werden voorgesteld, werden toereikend geacht om de veiligheid van het product voor doeldieren en gebruikers te garanderen.

De voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren zijn aangevuld om rekening te houden met de huidige aanbevelingen omtrent voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van risico's die verbonden zijn aan antimicrobiële resistentie. Bovendien is de informatie over resistentie en gegevens over de gevoeligheid voor doeltbacteriën bijgewerkt in overeenstemming met het CVMP-richtsnoer voor de samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die antimicrobiële stoffen bevatten (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Een verklaring dat het gebruik van tetracyclinen tijdens de ontwikkeling van het gebit kan leiden tot tandverkleuring werd opgenomen in rubriek 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken, en een contra-indicatie in rubriek 4.3 van de samenvatting van de productkenmerken om het geneesmiddel niet te gebruiken bij pups en kittens voordat de vorming van tandglazuur is voltooid.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Er zijn gegevens verstrekt ter ondersteuning van de werkzaamheid van Ronaxan voor de behandeling van luchtweginfecties bij honden en katten en ehrlichiose bij honden. De situatie met betrekking tot resistentie voor de doelpathogenen die vermeld worden voor de indicatie van een luchtweginfectie werd als gunstig ingeschat.

Er zijn geen gegevens gepresenteerd die twijfel kunnen doen rijzen over de vraag of Ronaxan goed wordt verdragen door de doeldieren en of het, indien gebruikt zoals aanbevolen, een risico vormt

voor gebruikers en het milieu. In de productinformatie zijn passende voorzorgsmaatregelen opgenomen.

Na de redenen voor deze verwijzing en de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens te hebben overwogen, concludeerde het CVMP dat de baten-risicoverhouding van het product positief blijft met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende dat

- het CVMP van oordeel was dat de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- het CVMP de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen werden voorgesteld, heeft beoordeeld en alle overige ingediende gegevens heeft bestudeerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Ronaxan en verwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 20 mg tabletten voor honden en katten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycycline (als doxycyclinehyclaat) 20 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Lichtgele tot gele, biconvexe, ronde tabletten met breukstreep.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Hond en kat.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Honden

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

Voor de behandeling van canine ehrlichiose veroorzaakt door *Ehrlichia canis*.

Katten

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met nier- of leverinsufficiëntie.

Niet gebruiken bij dieren met ziekten geassocieerd met braken of dysfagie (zie ook rubriek 4.6).

Niet gebruiken bij dieren met bekende fotosensibiliteit (zie ook rubriek 4.6).

Niet gebruiken bij puppy's en kittens voordat de vorming van tandglazuur is voltooid.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Ehrlichia canis-infectie: de behandeling moet worden gestart bij aanvang van klinische verschijnselen. De volledige eliminatie van de ziekteverwekker wordt niet altijd bereikt, maar een behandeling gedurende 28 dagen leidt over het algemeen tot het verdwijnen van de klinische verschijnselen en een vermindering van het aantal bacteriën. Een langere behandelingsduur, gebaseerd op een baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts, kan met name nodig zijn bij ernstige of

chronische ehrlichiose. Alle behandelde patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd, zelfs na klinische genezing.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen en om de kans op slokdarmirritatie te verkleinen.

Het diergeneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan jonge dieren, aangezien tetracyclines een permanente verkleuring van de tanden kunnen veroorzaken, wanneer ze worden toegediend tijdens de tandontwikkeling. Literatuur over gebruik bij mensen geeft echter aan dat het waarschijnlijk is dat doxycycline deze afwijkingen minder veroorzaakt dan andere tetracyclines vanwege het verminderde vermogen tot calcium chelatie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogenen. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale epidemiologische gegevens over de gevoeligheid van de doelpathogenen.

Het gebruik van het diergeneesmiddel anders dan de instructies in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen doxycycline verhogen en kan de effectiviteit van behandeling met andere tetracyclines verminderen, vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor doxycycline of andere tetracyclines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden en dienen persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen te dragen bij toediening van het diergeneesmiddel.

Bij huidirritatie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Accidentele inname, vooral door kinderen, kan bijwerkingen zoals braken veroorzaken. Om accidentele inname te voorkomen, moeten blisters terug in de buitenverpakking worden gedaan en op een veilige plaats worden bewaard.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder braken, misselijkheid, speekselen, oesofagitis en diarree werden zeer zelden gerapporteerd in spontane meldingen.

Fotosensibiliteit en fotodermatitis kan optreden na een tetracyclinebehandeling, na blootstelling aan intens zonlicht of ultraviolet licht. (Zie ook rubriek 4.3).

Het gebruik van tetracyclinen tijdens de periode van tandontwikkeling kan leiden tot tandverkleuring.

De frequentie van de volgende bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of embryotoxische effecten van doxycycline. Aangezien er echter geen informatie beschikbaar is bij de doeldiersoorten, wordt het gebruik tijdens de dracht afgeraden. Uitsluitend gebruiken volgens de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Doxycycline mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere antibiotica, in het bijzonder bactericide middelen zoals β -lactamaten. Er kan kruisresistentie tegen tetracyclines optreden.

De halfwaardetijd van doxycycline wordt verminderd door gelijktijdige toediening van barbituraten, fenytoïne en carbamazepine.

Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn bij dieren die anticoagulantia krijgen, aangezien tetracyclines de plasma-activiteit van protrombine verminderen.

Gelijktijdige toediening van orale absorptiemiddelen, antacida en preparaten, waaronder multivalente kationen, moet worden vermeden, aangezien deze de beschikbaarheid van doxycycline verminderen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Orale toediening.

De dosering is 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag overeenkomend met één tablet per 2 kg lichaamsgewicht. Voor een juiste dosering dient het lichaamsgewicht van de dieren zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald, om overdosering of onderdosering te voorkomen. Om de dosering aan te passen, kunnen de tabletten in twee gelijke delen worden verdeeld. De dosering kan worden verdeeld over twee dagelijkse toedieningen. De duur van de behandeling kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons, na een baten/risicobeoordeling door de dierenarts.

Ziekte	Doserings-regime	Duur van behandeling
Luchtweginfectie	10 mg/kg per dag	5-10 dagen
Canine ehrlichiose	10 mg/kg per dag	28 dagen

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Braken kan voorkomen bij honden bij vijfmaal de aanbevolen dosis. Verhoogde niveaus van ALT, GGT, ALP en totaal bilirubine werden gemeld bij honden bij een vijfvoudige overdosering.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; tetracyclines.
ATCvet-code: QJ01AA02.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline is een breedspectrum tetracycline-klasse antibioticum dat actief is tegen een groot aantal Gram positieve en Gram negatieve bacteriën, waaronder zowel aerobe als anaerobe soorten.

Doxycycline remt de bacteriële eiwitsynthese door te binden aan de 30-S ribosomale subeenheden. Dit interfereert met de binding van aminoacetyl-tRNA aan de acceptorplaats op het mRNA-

ribosoomcomplex en voorkomt de koppeling van aminozuren aan de langwerpige peptideketens; doxycycline heeft een overwegend bacteriostatische activiteit.

De penetratie van doxycycline in de bacteriële cel vindt plaats door zowel actief transport als passieve diffusie.

De belangrijkste mechanismen van verworven resistentie tegen antibiotica van de tetracyclineklasse omvatten actieve efflux en ribosomale bescherming. Een derde mechanisme is enzymatische afbraak. De genen die resistentie mediëren, kunnen zich bevinden op plasmiden of transposons, zoals bijvoorbeeld *tet(M)*, *tet(O)* en *tet(B)*, die in zowel gram-positieve als gram-negatieve organismen, waaronder klinische isolaten, kunnen worden gevonden.

Kruisresistentie tegen tetracyclines komt vaak voor, maar hangt af van het mechanisme dat resistentie verleent. Door de grotere oplosbaarheid in vet en het grotere vermogen om door celmembranen te gaan (in vergelijking met tetracycline), behoudt doxycycline een zekere mate van werkzaamheid tegen micro-organismen met verworven resistentie tegen tetracyclines via effluxpompen. Resistentie gemedieerd door ribosomale beschermingswitten verleent echter kruisresistentie tegen doxycycline.

De volgende MIC-waarden voor de beoogde bacteriën werden tussen 2017 en 2018 verzameld als onderdeel van lopende Europese surveillancestudies:

Bacteriële pathogenen	Oorsprong (aantal geteste stammen)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hond – luchtwegen (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kat – luchtwegen (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hond – luchtwegen (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kat – luchtwegen (77)	0,12	0,25

Gegevens over de gevoeligheid van antibiotica voor *Ehrlichia canis* zijn beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van doxycycline 45% bij honden en 48% bij katten. Piekconcentraties van 4,5 µg/ml (honden) en 3,8 µg/ml (katten) worden bereikt binnen 3 uur na orale toediening, wat ondersteunt dat doxycycline snel uit het maagdarmkanaal wordt geabsorbeerd..

Distributie

Doxycycline wordt uitgebreid verdeeld over het hele organisme vanwege zijn fysisch-chemische eigenschappen, aangezien het zeer goed oplosbaar is in vet. Het distributievolume is 1,72 l/kg bij honden en 0,9 l/kg bij katten, wat ondersteunt dat doxycycline van het bloed naar de weefsels diffundeert. Eiwitbinding bij honden wordt in de literatuur gerapporteerd als 91,75% ± 0,63 en 91,4%. Bij katten meldt een publicatie een eiwitbinding van 98,35% (+/-0,24).

De weefselconcentraties, met uitzondering van de huid, zijn over het algemeen hoger dan de plasmaspiegels, inclusief de uitscheidingsorganen (lever, nier en darmen) en de longen.

Eliminatie

Na een enkele toediening is de eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) 7,84 uur en 5,82 uur, bij respectievelijk honden en katten. Uitscheiding vindt in onveranderde actieve vorm (90%) plaats via de feces (ongeveer 75%), via de urine (ongeveer 25%) en minder dan 5% via de galwegen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de blister in de buitenverpakking.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Blisterverpakkingen (polyvinylchloride-acetylchloridecomplex en aluminiumfolie) van 10 tabletten verpakt in een kartonnen doos.

Kartonnen doos met 2 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 5 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 10 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 50 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 100 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationale vereiste

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationale vereiste

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationale vereiste

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationale vereiste

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor 2 x 10 tabletten, 5 x 10 tabletten, 10 x 10 tabletten, 50 x 10 tabletten and 100 x 10 tabletten

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(Fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 20 mg tabletten voor honden en katten
Doxycyclinehyclaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDELEN

Per tablet:
Doxycyclinum (als doxycyclinehyclaat): 20 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. VERPAKKINGSGROOTTE

2 x 10 tabletten
5 x 10 tabletten
10 x 10 tabletten
50 x 10 tabletten
100 x 10 tabletten

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Honden en katten

6. INDICATIE(S)**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Orale toediening.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK****10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {maand/jaar}

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet bewaren boven 25 °C.
Bewaar de blister in de buitenverpakking.

12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN
--

Verwijderen: lees de bijsluiter.

13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Nationale vereiste

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Nationale vereiste

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

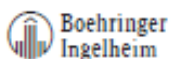
MIMIMALE GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister van 10 tabletten

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 20 mg tabletten voor honden en katten
Doxycyclinehydraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN



3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot { nummer}

5. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 20 mg tabletten voor honden en katten

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Nationale vereiste

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 4 chemin du Calquet, 31000 Toulouse (Frankrijk).

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 20 mg tabletten voor honden en katten

Doxycyclinehydraat

3. GEHALTE AAN WERKZAAM EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycycline(als doxycyclinehydraat):

20 mg

Lichtgele tot gele, biconvexe, ronde tabletten met breukstreep.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden verdeeld.

4. INDICATIES

Honden

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

Voor de behandeling van canine ehrlichiose veroorzaakt door *Ehrlichia canis*.

Katten

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met nier- of leverinsufficiëntie.

Niet gebruiken bij dieren met ziekten geassocieerd met braken of dysfagie (moeilijk slikken) (zie ook rubriek "Bijwerkingen").

Niet gebruiken bij dieren met bekende fotosensibiliteit (zie ook rubriek "Bijwerkingen").

Niet gebruiken bij puppy's en kittens voordat de vorming van tandglazuur is voltooid.

6. BIJWERKINGEN

Gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder braken, misselijkheid, speekselen (kwijlen), oesofagitis (irritatie van de slokdarm) en diarree werden zeer zelden gerapporteerd in spontane meldingen. Fotosensibiliteit en fotodermatitis (irritatie van de huid) kan optreden na een tetracyclinebehandeling, na blootstelling aan intens zonlicht of ultraviolet licht. (Zie ook rubriek “Contra-indicaties”). Het gebruik van tetracycline tijdens de periode van tandontwikkeling kan leiden tot tandverkleuring.

De frequentie van de volgende bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Hond en kat.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEGEN EN WIJZE VAN GEBRUIK

Orale toediening.

De dosering is 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag overeenkomend met één tablet per 2 kg lichaamsgewicht. De dosering kan worden verdeeld over twee dagelijkse toedieningen. De duur van de behandeling kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons, na een baten/risicobeoordeling door de dierenarts.

Ziekte	Doserings-regime	Duur van behandeling
Luchtweginfectie	10 mg/kg per dag	5-10 dagen
Canine ehrlichiose	10 mg/kg per dag	28 dagen

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor een juiste dosering dient het lichaamsgewicht van de dieren zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om overdosering of onderdosering te voorkomen. Om de dosering aan te passen, kunnen de tabletten in twee gelijke delen worden verdeeld. Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen.

10. WACHTTIJD(EN)

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de blister in de buitenverpakking.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elke diersoort

Voor de dierenarts

Ehrlichia canis-infectie: de behandeling moet worden gestart bij aanvang van klinische verschijnselen. De volledige eliminatie van de ziekteverwekker wordt niet altijd bereikt, maar een behandeling gedurende 28 dagen leidt over het algemeen tot het verdwijnen van de klinische verschijnselen en een vermindering van het aantal bacteriën. Een langere behandelingsduur, gebaseerd op een baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts, kan met name nodig zijn bij ernstige of chronische ehrlichiose. Alle behandelde patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd, zelfs na klinische genezing.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen en om de kans op slokdarmirritatie te verkleinen.

Het diergeneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan jonge dieren, aangezien tetracyclines een permanente verkleuring van de tanden kunnen veroorzaken, wanneer ze worden toegediend tijdens de tandontwikkeling. Literatuur over gebruik bij mensen geeft echter aan dat het waarschijnlijk is dat doxycycline deze afwijkingen minder veroorzaakt dan andere tetracyclines vanwege het verminderde vermogen tot calcium chelatie.

Voor de dierenarts

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogenen. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale epidemiologische gegevens met betrekking tot de gevoeligheid van de doelpathogenen.

Het gebruik van het diergeneesmiddel anders dan de instructies in de bijsluiter kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen doxycycline verhogen en kan de effectiviteit van behandeling met andere tetracyclines verminderen, vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Personen met een bekende overgevoeligheid voor doxycycline of andere tetracyclines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden en dienen persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen te dragen bij toediening van het diergeneesmiddel.

Bij huidirritatie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Accidentele inname, vooral door kinderen, kan bijwerkingen zoals braken veroorzaken. Om accidentele inname te voorkomen, moeten blisters terug in de buitenverpakking worden gestoken en op een veilige plaats worden bewaard.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of embryotoxische effecten (misvormingen van het embryo) van doxycycline.

Aangezien er echter geen informatie beschikbaar is bij de doeldiersoorten, wordt het gebruik tijdens de dracht afgeraden.

Uitsluitend gebruiken volgens de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Doxycycline mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere antibiotica, in het bijzonder bactericide middelen zoals β -lactamaten (bijvoorbeeld penicilline, ampicilline). Er kan kruisresistentie tegen tetracyclines optreden.

De halfwaardetijd van doxycycline wordt verminderd door gelijktijdige toediening van barbituraten (sommige soorten kalmerende middelen of kalmeringsmiddelen), fenytoïne en carbamazepine (twee soorten anti-epileptische medicijnen).

Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn bij dieren die anticoagulantia (bloedverdunners) krijgen, aangezien tetracyclines de plasma activiteit van protrombine verminderen.

Gelijktijdige toediening van orale absorptiemiddelen, antacida (beschermstoffen voor de maag) en preparaten, waaronder multivalente kationen, moet worden vermeden, aangezien deze de beschikbaarheid van doxycycline verminderen.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Braken kan voorkomen bij honden bij vijfmaal de aanbevolen dosis. Verhoogde niveaus van ALT, GGT, ALP en totaal bilirubine werden gemeld bij honden bij een vijfvoudige overdosering.

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval.

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdt. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Nationale vereiste

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootten:

2 x 10 tabletten, 5 x 10 tabletten, 10 x 10 tabletten, 50 x 10 tabletten or 100 x 10 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 100 mg tabletten voor honden en katten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycycline (als doxycyclinehydraat): 100 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Lichtgele tot gele, biconvexe, ronde tabletten met breukstreep.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Hond en kat.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Honden

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

Voor de behandeling van canine ehrlichiose veroorzaakt door *Ehrlichia canis*.

Katten

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met nier- of leverinsufficiëntie.

Niet gebruiken bij dieren met ziekten geassocieerd met braken of dysfagie (zie ook rubriek 4.6).

Niet gebruiken bij dieren met bekende fotosensibiliteit (zie ook rubriek 4.6).

Niet gebruiken bij puppy's en kittens voordat de vorming van tandglazuur is voltooid.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Ehrlichia canis-infectie: de behandeling moet worden gestart bij aanvang van klinische verschijnselen. De volledige eliminatie van de ziekteverwekker wordt niet altijd bereikt, maar een behandeling gedurende 28 dagen leidt over het algemeen tot het verdwijnen van de klinische verschijnselen en een vermindering van het aantal bacteriën. Een langere behandelingsduur, gebaseerd op een baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts, kan met name nodig zijn bij ernstige of chronische ehrlichiose. Alle behandelde patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd, zelfs na klinische genezing.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen en om de kans op slokdarmirritatie te verkleinen.

Het diergeneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan jonge dieren, aangezien tetracyclines als klasse een permanente verkleuring van de tanden kunnen veroorzaken, wanneer ze worden toegediend tijdens de tandontwikkeling. Literatuur over gebruik bij mensen geeft echter aan dat het waarschijnlijk is dat doxycycline deze afwijkingen minder veroorzaakt dan andere tetracyclines vanwege het verminderde vermogen tot calcium chelatie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogenen. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale epidemiologische gegevens over de gevoeligheid van de doelpathogenen.

Het gebruik van het diergeneesmiddel anders dan de instructies in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen doxycycline verhogen en kan de effectiviteit van behandeling met andere tetracyclines verminderen, vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor doxycycline of andere tetracyclines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden en dienen persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen te dragen bij toediening van het diergeneesmiddel.

Bij huidirritatie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Accidentele inname, vooral door kinderen, kan bijwerkingen zoals braken veroorzaken. Om accidentele inname te voorkomen, moeten blisters terug in de buitenverpakking worden gedaan en op een veilige plaats worden bewaard.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder braken, misselijkheid, speekselen, oesofagitis en diarree werden zeer zelden gerapporteerd in spontane meldingen.

Fotosensibiliteit en fotodermatitis kan optreden na een tetracyclinebehandeling, na blootstelling aan intens zonlicht of ultraviolet licht. (Zie ook rubriek 4.3).

Het gebruik van tetracycline tijdens de periode van tandontwikkeling kan leiden tot tandverkleuring.

De frequentie van de volgende bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of embryotoxische effecten van doxycycline. Aangezien er echter geen informatie beschikbaar is bij de doeldiersoorten, wordt het gebruik tijdens de dracht afgeraden. Uitsluitend gebruiken volgens de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Doxycycline mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere antibiotica, met name bactericide middelen zoals β -lactamaten. Er kan kruisresistentie tegen tetracyclines optreden.

De halfwaardetijd van doxycycline wordt verminderd door gelijktijdige toediening van barbituraten, fenytoïne en carbamazepine.

Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn bij dieren die anticoagulantia krijgen, aangezien tetracyclines de plasma activiteit van protrombine verminderen.

Gelijktijdige toediening van orale absorptiemiddelen, antacida en preparaten, waaronder multivalente kationen, moet worden vermeden, aangezien deze de beschikbaarheid van doxycycline verminderen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Orale toediening.

De dosering is 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag overeenkomend met één tablet per 10 kg lichaamsgewicht. Voor een juiste dosering dient het lichaamsgewicht van de dieren zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om overdosering of onderdosering te voorkomen. Om de dosering aan te passen, kunnen de tabletten in twee gelijke delen worden verdeeld. De dosering kan worden verdeeld over twee dagelijkse toedieningen. De duur van de behandeling kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons, na een baten/risicobeoordeling door de dierenarts.

Ziekte	Doserings-regime	Duur van behandeling
Luchtweginfectie	10 mg/kg per dag	5-10 dagen
Canine ehrlichiose	10 mg/kg per dag	28 dagen

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Braken kan voorkomen bij de hond bij vijfmaal de aanbevolen dosis. Verhoogde niveaus van ALT, GGT, ALP en totaal bilirubine werden gemeld bij honden bij een vijfvoudige overdosering.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; tetracyclines.
ATCvet-code: QJ01AA02.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline is een breedspectrum tetracycline-klasse antibioticum dat actief is tegen een groot aantal Gram positieve en Gram negatieve bacteriën, waaronder zowel aerobe als anaerobe soorten.

Doxycycline remt de bacteriële eiwitsynthese door te binden aan de 30-S ribosomale subeenheden. Dit interfereert met de binding van aminoacyl-tRNA aan de acceptorplaats op het mRNA-ribosoomcomplex en voorkomt de koppeling van aminozuren aan de langwerpige peptideketens; doxycycline heeft een overwegend bacteriostatische activiteit.

De penetratie van doxycycline in de bacteriële cel vindt plaats door zowel actief transport als passieve diffusie.

De belangrijkste mechanismen van verworven resistentie tegen antibiotica van de tetracyclineklasse omvatten actieve efflux en ribosomale bescherming. Een derde mechanisme is enzymatische afbraak. De genen die resistentie mediëren, kunnen zich bevinden op plasmiden of transposons, zoals bijvoorbeeld *tet(M)*, *tet(O)* en *tet(B)*, die in zowel gram-positieve als gram-negatieve organismen, waaronder klinische isolaten, kunnen worden gevonden.

Kruisresistentie tegen tetracyclines komt vaak voor, maar hangt af van het mechanisme dat resistentie verleent. Door de grotere oplosbaarheid in vet en het grotere vermogen om door celmembranen te gaan (in vergelijking met tetracycline), behoudt doxycycline een zekere mate van werkzaamheid tegen micro-organismen met verworven resistentie tegen tetracyclines via effluxpompen. Resistentie gemedieerd door ribosomale beschermingswitten verleent echter kruisresistentie tegen doxycycline.

De volgende MIC-waarden voor de beoogde bacteriën werden tussen 2017 en 2018 verzameld als onderdeel van lopende Europese surveillancestudies:

Bacteriële pathogenen	Oorsprong (aantal geteste stammen)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hond – luchtwegen (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kat – luchtwegen (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hond – luchtwegen (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kat – luchtwegen (77)	0,12	0,25

Gegevens over de gevoeligheid van antibiotica voor *Ehrlichia canis* zijn beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van doxycycline 45% bij honden en 48% bij katten. Piekconcentraties van 4,5 µg/ml (honden) en 3,8 µg/ml (katten) worden bereikt binnen 3 uur na orale toediening, wat ondersteunt dat doxycycline snel uit het maagdarmkanaal wordt geabsorbeerd.

Distributie

Doxycycline wordt uitgebreid verdeeld over het hele organisme vanwege zijn fysisch-chemische eigenschappen, aangezien het zeer goed oplosbaar is in vet. Het distributievolume is 1,72 l/kg bij honden en 0,9 l/kg bij katten, wat ondersteunt dat doxycycline van het bloed naar de weefsels diffundeert. Eiwitbinding bij honden wordt in de literatuur gerapporteerd als 91,75% ± 0,63 en 91,4%. Bij katten meldt een publicatie een eiwitbinding van 98,35% (+/-0,24).

De weefselconcentraties, met uitzondering van de huid, zijn over het algemeen hoger dan de plasmaspiegels, inclusief de uitscheidingsorganen (lever, nier en darmen) en de longen.

Eliminatie

Na een enkele toediening is de eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) 7,84 uur en 5,82 uur, bij respectievelijk honden en katten. Uitscheiding vindt in onveranderde actieve vorm (90%) plaats via de feces (ongeveer 75%), via de urine (ongeveer 25%) en minder dan 5% via de galwegen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de blister in de buitenverpakking.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Blisterverpakkingen (polyvinylchloride-acetylchloridecomplex en aluminiumfolie) van 10 tabletten verpakt in een kartonnen doos.

Kartonnen doos met 1 blisterverpakking van 50 tabletten.

Kartonnen doos met 2 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 5 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 10 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 50 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 100 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationale vereiste

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationale vereiste

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationale vereiste

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor 1 x 50 tabletten, 2 x 10 tabletten, 5 x 10 tabletten, 10 x 10 tabletten, 50 x 10 tabletten and 100 x 10 tabletten

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 100 mg tabletten voor honden en katten
Doxycyclinehyclaat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDELEN

Per tablet:
Doxycyclinum (als doxycyclinehyclaat):
100 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1 x 50 tabletten
2 x 10 tabletten
5 x 10 tabletten
10 x 10 tabletten
50 x 10 tabletten
100 x 10 tabletten

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Honden en katten

6. INDICATIE(S)**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Orale toediening.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK****10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {maand/jaar}

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet bewaren boven 25 °C.
Bewaar de blister in de buitenverpakking.

12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN
--

Verwijderen: lees de bijsluiter.

13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Nationale vereiste

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Nationale vereiste

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

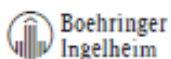
MIMIMALE GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister van 10 en 50 tabletten

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 100 mg tabletten voor honden en katten
Doxycyclinehydraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN



3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot { nummer}

5. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 100 mg tabletten voor honden en katten

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Nationale vereiste

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 4 chemin du Calquet, 31000 Toulouse (Frankrijk).

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 100 mg tabletten voor honden en katten

Doxycyclinehydraat

3. GEHALTE AAN WERKZAAM EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycycline (als doxycyclinehydraat):

100 mg

Lichtgele tot gele, biconvexe, ronde tabletten met breukstreep.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden verdeeld.

4. INDICATIES

Honden

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

Voor de behandeling van canine ehrlichiose veroorzaakt door *Ehrlichia canis*.

Katten

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met nier- of leverinsufficiëntie.

Niet gebruiken bij dieren met ziekten geassocieerd met braken of dysfagie (moeilijk slikken) (zie ook rubriek "Bijwerkingen").

Niet gebruiken bij dieren met bekende fotosensibiliteit (zie ook rubriek "Bijwerkingen").

Niet gebruiken bij puppy's en kittens voordat de vorming van tandglazuur is voltooid.

6. BIJWERKINGEN

Gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder braken, misselijkheid, speekselen (kwijlen), oesofagitis (irritatie van de slokdarm) en diarree werden zeer zelden gerapporteerd in spontane meldingen. Fotosensibiliteit en fotodermatitis (irritatie van de huid) kan optreden na een tetracyclinebehandeling, na blootstelling aan intens zonlicht of ultraviolet licht. (Zie ook rubriek “Contra-indicaties”). Het gebruik van tetracycline tijdens de periode van tandontwikkeling kan leiden tot tandverkleuring.

De frequentie van de volgende bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Hond en kat.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEGEN EN WIJZE VAN GEBRUIK

Orale toediening.

De dosering is 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag overeenkomend met één tablet per 10 kg lichaamsgewicht. De dosering kan worden verdeeld over twee dagelijkse toedieningen. De duur van de behandeling kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons, na een baten/risicobeoordeling door de dierenarts.

Ziekte	Doserings-regime	Duur van behandeling
Luchtweginfectie	10 mg/kg per dag	5-10 dagen
Canine ehrlichiose	10 mg/kg per dag	28 dagen

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor een juiste dosering dient het lichaamsgewicht van de dieren zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om overdosering of onderdosering te voorkomen. Om de dosering aan te passen, kunnen de tabletten in twee gelijke delen worden verdeeld. Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen.

10. WACHTTIJD(EN)

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de blister in de buitenverpakking.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elke diersoort

Voor de dierenarts

Ehrlichia canis-infectie: de behandeling moet worden gestart bij aanvang van klinische verschijnselen. De volledige eliminatie van de ziekteverwekker wordt niet altijd bereikt, maar een behandeling gedurende 28 dagen leidt over het algemeen tot een oplossing van de klinische verschijnselen en een vermindering van de bacteriële belasting. Een langere behandelingsduur, gebaseerd op een batenrisicobeoordeling door de behandelende dierenarts, kan met name nodig zijn bij ernstige of chronische ehrlichiose. Alle behandelde patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd, zelfs na klinische genezing.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen en om de kans op slokdarmirritatie te verkleinen.

Het diergeneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan jonge dieren, aangezien tetracyclines een permanente verkleuring van de tanden kunnen veroorzaken, wanneer ze worden toegediend tijdens de tandontwikkeling.

Literatuur over gebruik bij mensen geeft echter aan dat het waarschijnlijk is dat doxycycline deze afwijkingen minder veroorzaakt dan andere tetracyclinen vanwege het verminderde vermogen tot calcium chelatie.

Voor de dierenarts

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogenen. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale epidemiologische gegevens met betrekking tot de gevoeligheid van de doelpathogenen.

Het gebruik van het diergeneesmiddel anders dan de instructies in de bijsluiter kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen doxycycline verhogen en kan de effectiviteit van behandeling met andere tetracyclines verminderen, vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Personen met een bekende overgevoeligheid voor doxycycline of andere tetracyclines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden en dienen persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen te dragen bij toediening van het diergeneesmiddel.

Bij huidirritatie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Accidentele inname, vooral door kinderen, kan bijwerkingen zoals braken veroorzaken. Om accidentele inname te voorkomen, moeten blisters terug in de buitenverpakking worden gestopt en op een veilige plaats worden bewaard.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of embryotoxische effecten (misvormingen van het embryo) van doxycycline.

Aangezien er echter geen informatie beschikbaar is bij de doeldiersoorten, wordt het gebruik tijdens de dracht afgeraden.

Uitsluitend gebruiken volgens de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Doxycycline mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere antibiotica, in het bijzonder bactericide middelen zoals β -lactamaten (bijvoorbeeld penicilline, ampicilline). Er kan kruisresistentie tegen tetracyclines optreden.

De halfwaardetijd van doxycycline wordt verminderd door gelijktijdige toediening van barbituraten (sommige soorten kalmerende middelen of kalmeringsmiddelen), fenytoïne en carbamazepine (twee soorten anti-epileptische medicijnen).

Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn bij dieren die anticoagulantia (bloedverdunners) krijgen, aangezien tetracyclines de plasma activiteit van protrombine verminderen.

Gelijktijdige toediening van orale absorptiemiddelen, antacida (beschermstoffen voor de maag) en preparaten, waaronder multivalente kationen, moet worden vermeden, aangezien deze de beschikbaarheid van doxycycline verminderen.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Braken kan voorkomen bij honden bij vijfmaal de aanbevolen dosis. Verhoogde niveaus van ALT, GGT, ALP en totaal bilirubine werden gemeld bij honden bij een vijfvoudige overdosering.

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval.

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdt. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Nationale vereiste

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootten:

1 x 50 tabletten, 2 x 10 tabletten, 5 x 10 tabletten, 10 x 10 tabletten, 50 x 10 tabletten or 100 x 10 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 250 mg tabletten voor honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycycline (als doxycyclinehydraat) 250 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Lichtgele tot gele, biconvexe, ronde tabletten met breukstreep.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Hond.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

Voor de behandeling van canine ehrlichiose veroorzaakt door *Ehrlichia canis*.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met nier- of leverinsufficiëntie.

Niet gebruiken bij dieren met ziekten geassocieerd met braken of dysfagie (zie ook rubriek 4.6).

Niet gebruiken bij dieren met bekende lichtgevoeligheid fotosensibiliteit (zie ook rubriek 4.6).

Niet gebruiken bij puppy's voordat de vorming van tandglazuur is voltooid.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Ehrlichia canis-infectie: de behandeling moet worden gestart bij aanvang van klinische verschijnselen. De volledige eliminatie van de ziekteverwekker wordt niet altijd bereikt, maar een behandeling gedurende 28 dagen leidt over het algemeen tot het verdwijnen van de klinische verschijnselen en een vermindering van het aantal bacteriën. Een langere behandelingsduur, gebaseerd op een batenrisicobeoordeling door de behandelende dierenarts, kan met name nodig zijn bij ernstige of chronische ehrlichiose. Alle behandelde patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd, zelfs na klinische genezing.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen en om de kans op slokdarmirritatie te verkleinen.

Het diergeneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan jonge dieren, aangezien tetracyclines als klasse een permanente verkleuring van de tanden kunnen veroorzaken, wanneer ze worden toegediend tijdens de tandontwikkeling. Literatuur over gebruik bij mensen geeft echter aan dat het waarschijnlijk is dat doxycycline deze afwijkingen minder veroorzaakt dan andere tetracyclines vanwege het verminderde vermogen tot calcium chelatie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogenen. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale epidemiologische gegevens over de gevoeligheid van de doelpathogenen.

Het gebruik van het diergeneesmiddel anders dan de instructies in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen doxycycline verhogen en kan de effectiviteit van behandeling met andere tetracyclines verminderen, vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Personen met een bekende overgevoeligheid voor doxycycline of andere tetracyclines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden en dienen persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen te dragen bij toediening van het diergeneesmiddel.

Bij huidirritatie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Accidentele inname, vooral door kinderen, kan bijwerkingen zoals braken veroorzaken. Om accidentele inname te voorkomen, moeten blisters terug in de buitenverpakking worden gedaan en op een veilige plaats worden bewaard.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder braken, misselijkheid, speekselen, oesofagitis en diarree werden zeer zelden gerapporteerd in spontane meldingen.

Fotosensibiliteit en fotodermatitis kan optreden na een tetracycline behandeling, na blootstelling aan intens zonlicht of ultraviolet licht. (Zie ook rubriek 4.3).

Het gebruik van tetracyclinen tijdens de periode van tandontwikkeling kan leiden tot tandverkleuring.

De frequentie van de volgende bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of embryo toxische effecten van doxycycline. Aangezien er echter geen informatie beschikbaar is bij de doeldiersoorten, wordt het gebruik tijdens de dracht afgeraden.

Uitsluitend gebruiken volgens de baten-risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Doxycycline mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere antibiotica, in het bijzonder bactericide middelen zoals β -lactamaten. Er kan kruisresistentie tegen tetracyclines optreden.

De halfwaardetijd van doxycycline wordt verminderd door gelijktijdige toediening van barbituraten, fenytoïne en carbamazepine.

Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn bij dieren die anticoagulantia krijgen, aangezien tetracyclines de plasma activiteit van protrombine verminderen.

Gelijktijdige toediening van orale absorptiemiddelen, antacida en preparaten, waaronder multivalente kationen, moet worden vermeden, aangezien deze de beschikbaarheid van doxycycline verminderen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Orale toediening.

De dosering is 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag overeenkomend met één tablet per 25 kg lichaamsgewicht. Voor een juiste dosering dient het lichaamsgewicht van de dieren zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om overdosering of onderdosering te voorkomen. Om de dosering aan te passen, kunnen de tabletten in twee gelijke delen worden verdeeld. De dosering kan worden verdeeld over twee dagelijkse toedieningen. De duur van de behandeling kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons, na een baten/risicobeoordeling door de dierenarts.

Ziekte	Doserings-regime	Duur van behandeling
Luchtweginfectie	10 mg/kg per dag	5-10 dagen
Canine ehrlichiose	10 mg/kg per dag	28 dagen

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Braken kan voorkomen bij honden bij vijfmaalde aanbevolen dosis. Verhoogde niveaus van ALT, GGT, ALP en totaal bilirubine werden gemeld bij honden bij een vijfvoudige overdosering.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; tetracyclines.
ATCvet-code: QJ01AA02.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Doxycycline is een breedspectrum tetracycline-klasse antibioticum dat actief is tegen een groot aantal Gram positieve en Gram negatieve bacteriën, waaronder zowel aerobe als anaerobe soorten.

Doxycycline remt de bacteriële eiwitsynthese door te binden aan de 30-S ribosomale subeenheden. Dit interfereert met de binding van aminoacetyl-tRNA aan de acceptorplaats op het mRNA-ribosoomcomplex en voorkomt de koppeling van aminozuren aan de langwerpige peptideketens; doxycycline heeft een overwegend bacteriostatische activiteit.

De penetratie van doxycycline in de bacteriële cel vindt plaats door zowel actief transport als passieve diffusie.

De belangrijkste mechanismen van verworven resistentie tegen antibiotica van de tetracyclineklasse omvatten actieve efflux en ribosomale bescherming. Een derde mechanisme is enzymatische afbraak. De genen die resistentie mediëren, kunnen zich bevinden op plasmiden of transposons, zoals bijvoorbeeld *tet(M)*, *tet(O)* en *tet(B)*, die in zowel gram-positieve als gram-negatieve organismen, waaronder klinische isolaten, kunnen worden gevonden.

Kruisresistentie tegen tetracyclines komt vaak voor, maar hangt af van het mechanisme dat resistentie verleent. Door de grotere oplosbaarheid in vet en het grotere vermogen om door celmembranen te gaan (in vergelijking met tetracycline), behoudt doxycycline een zekere mate van werkzaamheid tegen micro-organismen met verworven resistentie tegen tetracyclines via effluxpompen. Resistentie gemedieerd door ribosomale beschermingsproteïnen verleent echter kruisresistentie tegen doxycycline.

De volgende MIC-waarden voor de beoogde bacteriën werden tussen 2017 en 2018 verzameld als onderdeel van lopende Europese surveillancestudies:

Bacteriële pathogenen	Oorsprong (aantal geteste stammen)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hond – luchtwegen (38)	0.12	0.5
<i>Pasteurella</i> spp.	Hond – luchtwegen (27)	0.12	0.25

Gegevens over de gevoeligheid van antibiotica voor *Ehrlichia canis* zijn beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van doxycycline 45% bij honden. Piekconcentraties van 4,5 µg/ml worden bereikt binnen 3 uur na orale toediening, wat ondersteunt dat doxycycline snel uit het maagdarmkanaal wordt geabsorbeerd.

Distributie

Doxycycline wordt uitgebreid verdeeld over het hele organisme vanwege zijn fysisch-chemische eigenschappen, aangezien het zeer goed oplosbaar is in vet. Het distributievolume is 1,72 l/kg bij honden, wat ondersteunt dat doxycycline van het bloed naar de weefsels diffundeert. Eiwitbinding bij honden wordt in de literatuur gerapporteerd als 91,75% ± 0,63 en 91,4%.

De weefselconcentraties, met uitzondering van de huid, zijn over het algemeen hoger dan de plasmaspiegels, inclusief de uitscheidingsorganen (lever, nier en darmen) en voor de longen. De weefselconcentraties, met uitzondering van de huid, zijn over het algemeen hoger dan de plasmaspiegels, inclusief de uitscheidingsorganen (lever, nier en darmen) en de longen.

Eliminatie

Na een enkele toediening is de eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) 7,84 uur en 5,82 uur, bij respectievelijk honden en katten. Uitscheiding vindt in onveranderde actieve vorm (90%) plaats via de feces (ongeveer 75%), via de urine (ongeveer 25%) en minder dan 5% via de galwegen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose Magnesiumstearaat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de blister in de buitenverpakking.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Blisterverpakkingen (polyvinylchloride-acetylchloridecomplex en aluminiumfolie) van 10 tabletten verpakt in een kartonnen doos.

Kartonnen doos met 1 blisterverpakking van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 2 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Kartonnen doos met 10 blisterverpakkingen van 10 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationale vereiste

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationale vereiste

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationale vereiste

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationale vereiste

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor 1 x 10 tabletten, 2 x 10 tabletten e, 10 x 10 tabletten

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 250 mg tabletten voor honden
Doxycyclinehydraat

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDELEN

Per tablet:
Doxycyclinum (als doxycyclinehydraat): 250 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1 x 10 tabletten
2 x 10 tabletten
10 x 10 tabletten

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Honden

6. INDICATIE(S)**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Orale toediening.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK****10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {maand/jaar}

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet bewaren boven 25 °C.
Bewaar de blister in de buitenverpakking.

12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Verwijderen: lees de bijsluiter.

13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Nationale vereiste

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Nationale vereiste

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

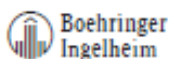
MIMIMALE GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister van 10

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 250 mg tabletten voor honden
Doxycyclinehydraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN



3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot { nummer}

5. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 250 mg tabletten voor honden

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Nationale vereiste

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 4 chemin du Calquet, 31000 Toulouse (Frankrijk).

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

<(fantasie)naam van het diergeneesmiddel> 250 mg tabletten voor honden

Doxycyclinehydraat

3. GEHALTE AAN WERKZAAM EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:

Doxycycline (als doxycyclinehydraat):

250 mg

Lichtgele tot gele, biconvexe, ronde tabletten met breukstreep.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden verdeeld.

4. INDICATIES

Voor de behandeling van luchtweginfecties, waaronder rhinitis, tonsillitis en bronchopneumonie veroorzaakt door *Bordetella bronchiseptica* en *Pasteurella* spp. gevoelig voor doxycycline.

Voor de behandeling van canine ehrlichiose veroorzaakt door *Ehrlichia canis*.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met nier- of leverinsufficiëntie.

Niet gebruiken bij dieren met ziekten geassocieerd met braken of dysfagie (moeilijk slikken)(zie ook rubriek "Bijwerkingen").

Niet gebruiken bij dieren met bekende fotosensibiliteit (zie ook rubriek "Bijwerkingen").

Niet gebruiken bij puppy's voordat de vorming van tandglazuur is voltooid.

6. BIJWERKINGEN

Gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder braken, misselijkheid, speeksel (kwijlen), oesofagitis (irritatie van de slokdarm) en diarree werden zeer zelden gerapporteerd in spontane meldingen.

Fotosensibiliteit en fotodermatitis (irritatie van de huid) kan optreden na een tetracycline behandeling, na blootstelling aan intens zonlicht of ultraviolet licht. (Zie ook rubriek "Contra-indicaties").

Het gebruik van tetracycline tijdens de periode van tandontwikkeling kan leiden tot tandverkleuring.

De frequentie van de volgende bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))

- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Hond.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEGEN WIJZE VAN GEBRUIK

Orale toediening.

De dosering is 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag overeenkomend met één tablet per 25 kg lichaamsgewicht. De dosering kan worden verdeeld over twee dagelijkse toedieningen. De duur van de behandeling kan worden aangepast afhankelijk van de klinische respons, na een baten/risicobeoordeling door de dierenarts.

Ziekte	Doserings-regime	Duur van behandeling
Luchtweginfectie	10 mg/kg per dag	5-10 dagen
Canine ehrlichiose	10 mg/kg per dag	28 dagen

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Voor een juiste dosering dient het lichaamsgewicht van de dieren zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om overdosering of onderdosering te voorkomen. Om de dosering aan te passen, kunnen de tabletten in twee gelijke delen worden verdeeld. Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen.

10. WACHTTIJD(EN)

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaar de blister in de buitenverpakking.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elke diersoort

Voor de dierenarts

Ehrlichia canis-infectie: de behandeling moet worden gestart bij aanvang van klinische verschijnselen. De volledige eliminatie van de ziekteverwekker wordt niet altijd bereikt, maar een behandeling gedurende 28 dagen leidt over het algemeen tot het verdwijnen van de klinische verschijnselen en een vermindering van het aantal bacteriën. Een langere behandelingsduur, gebaseerd op een baten-ricicobeoordeling door de behandelende dierenarts, kan met name nodig zijn bij ernstige of chronische

ehrlichiose. Alle behandelde patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd, zelfs na klinische genezing.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Tabletten moeten met voedsel worden ingenomen om braken te voorkomen en om de kans op slokdarmirritatie te verkleinen.

Het diergeneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan jonge dieren, aangezien tetracyclines een permanente verkleuring van de tanden kunnen veroorzaken, wanneer ze worden toegediend tijdens de tandontwikkeling. Literatuur over gebruik bij mensen geeft echter aan dat het waarschijnlijk is dat doxycycline deze afwijkingen minder veroorzaakt dan andere tetracyclines vanwege het verminderde vermogen tot calcium chelatie.

Voor de dierenarts

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogenen. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale epidemiologische gegevens met betrekking tot de gevoeligheid van de doelpathogenen.

Het gebruik van het diergeneesmiddel anders dan de instructies in de bijsluiter kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen doxycycline verhogen en kan de effectiviteit van behandeling met andere tetracyclines verminderen, vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient in overeenstemming te zijn met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Personen met een bekende overgevoeligheid voor doxycycline of andere tetracyclines moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden en dienen persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit handschoenen te dragen bij toediening van het diergeneesmiddel.

Bij huidirritatie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Accidentele inname, vooral door kinderen, kan bijwerkingen zoals braken veroorzaken. Om accidentele inname te voorkomen, moeten blisters terug in de buitenverpakking worden gestopt en op een veilige plaats worden bewaard.

In geval van onverhoopte inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of embryotoxische effecten (misvormingen van het embryo) van doxycycline.

Aangezien er echter geen informatie beschikbaar is bij de doeldiersoorten, wordt het gebruik tijdens de dracht afgeraden.

Uitsluitend gebruiken volgens de baten-risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Doxycycline mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere antibiotica, in het bijzonder bactericide middelen zoals β -lactamaten (bijvoorbeeld penicilline, ampicilline). Er kan kruisresistentie tegen tetracyclines optreden.

De halfwaardetijd van doxycycline wordt verminderd door gelijktijdige toediening van barbituraten (sommige soorten kalmerende middelen of kalmeringsmiddelen), fenytoïne en carbamazepine (twee soorten anti-epileptische medicijnen).

Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn bij dieren die anticoagulantia (bloedverdunners) krijgen, aangezien tetracyclines de plasma activiteit van protrombine verminderen.

Gelijktijdige toediening van orale absorptiemiddelen, antacida (beschermstoffen voor de maag) en preparaten, waaronder multivalente kationen, moet worden vermeden, aangezien deze de beschikbaarheid van doxycycline verminderen.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Braken kan voorkomen bij honden bij vijfmaal de aanbevolen dosis. Verhoogde niveaus van ALT, GGT, ALP en totaal bilirubine werden gemeld bij honden bij een vijfvoudige overdosering.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval.

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Nationale vereiste

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootten:

1 x 10 tabletten, 2 x 10 tabletten, 10 x 10 tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.