

Vedlegg I

**Liste over navn, legemiddelform, styrke av
veterinærpreparatet, dyrearter, administrasjonsvei og
innehavere av markedsføringstillatelse i medlemsstatene**

Medlemsstater EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Administrasjonssvei
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksosyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksosyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Kroatia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doksosyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Kroatia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doksosyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Tsjekkia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doksosyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk

Medlemsstatene EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Administrasjonssvei
Tsjekkia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Danmark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Danmark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Frankrike	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Frankrike	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk

Medlemsstatene EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Administrasjonssvei
Frankrike	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doksisyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Tyskland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Hellas	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Hellas	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Hellas	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doksisyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk

Medlemsstaterne EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Administrasjonssvei
Irland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Irland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doksisyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk

Medlemsstatene EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Administrasjonssvei
Litauen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletts	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Litauen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletts	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Luxembourg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Luxembourg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk

Medlemsstatene EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Administrasjonssvei
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Norge	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Norge	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk

Medlemsstatene EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Administrasjonssvei
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doksisyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksisyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Romania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doksisyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Slovakia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksisyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk

Medlemsstate ne EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Administrasjon svei
Slovakia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doksosyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Spania	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	Doksosyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Spania	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	Doksosyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Sverige	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksosyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Sverige	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksosyklin	100 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk

Medlemsstater EU/EEA	Innehavere av markedsføringstillatelse	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Administrasjonssvei
Holland	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doksosyklin	100 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Holland	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doksosyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk
Storbritannia (Nord-Irland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksosyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral bruk
Storbritannia (Nord-Irland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksosyklin	20 mg	Tabletter	Katt og hund	Oral bruk

¹ For Storbritannia er fra 1. januar 2021, EU-lovgivning kun gjeldende for territoriet Nord-Irland (NI) i den grad det er forutsatt i protokoll for Irland/NI.

Vedlegg II

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Generell oppsummering av den vitenskapelige vurderingen av Ronaxan og dets tilknyttede navn (se vedlegg I)

1. Innledning

Ronaxan og dets tilknyttede navn er tabletter som inneholder 20 mg, 100 mg eller 250 mg doksisyklinhyklat som aktivt stoff. Doksisyklin er en andregenerasjons, bredspektret syklin som tilhører tetrasyklin-familien. Den er aktiv mot et stort antall grampositive og gramnegative patogener, inkludert stammer som er resistente mot førstegenerasjons tetrasykliner.

12. august 2019 sendte Tyskland en henvisning i henhold til artikkel 34 (1) i direktiv 2001/82/EF til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) for Ronaxan og dets tilknyttede navn. Tyskland fremla en henvisning på grunn av avvikende nasjonale beslutninger i forskjellige EU-medlemsstater, noe som resulterte i avvik i produktinformasjonen for Ronaxan og dets tilknyttede navn.

De viktigste områdene for disharmoni om den eksisterende produktinformasjonen er knyttet til målarter, indikasjoner og dosering.

Komiteen for veterinærpreparater (CVMP) ble bedt om å gi sin vurdering i denne saken og harmonisere produktinformasjonen for Ronaxan og dets tilhørende navn.

2. Drøftelse av de foreliggende data

Denne henvisningen gjelder Ronaxan 20 mg, 100 mg og 250 mg tabletter.

Preparatomtale, avsnitt 4.1 Målarter

For Ronaxan 20 mg tabletter var alle berørte produkter godkjent for målartene «hunder og katter», men det var små forskjeller i ordlyden for målartern «hunder». Derfor ble harmoniseringen av målartene «hunder og katter» ansett som akseptabel.

For Ronaxan 100 mg tabletter var harmoniseringen til målartene «hunder og katter» en utvidelse av målartern «katter» i noen medlemsstater. Siden Ronaxan har vært registrert for bruk hos katter i lang tid, uten bekymringer om manglende effekt eller sikkerhet, basert på farmakovigilansdata, ble denne harmoniseringen også ansett som akseptabel.

Ronaxan 250 mg tabletter var godkjent for bruk hos hunder henhold til alle produktene som er berørt av denne henvisningen, og fordi dette allerede var harmonisert, ble det ikke foreslått noen endringer for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Preparatomtale, avsnitt 4.2 Indikasjoner for bruk, spesifisering av målarter

Indikasjon for luftveisinfeksjoner

Den foreslåtte indikasjonen for hunder var: «*For behandling av akutte og kroniske infeksjoner i øvre luftveier og hjørnetenner, luftveissykdommer, inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkitt assosiert med Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*»

Den foreslåtte indikasjonen for katter var: «*For behandling av akutte og kroniske infeksjoner i øvre luftveier inkludert rhinitt, betennelse i mandlene og bronkitt assosiert med Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida og Pasteurella spp.*»

Til støtte for den foreslåtte indikasjonen for luftveisinfeksjoner, refererte innehaveren av markedsføringstillatelsen til data om minste hemmende konsentrasjon (MIC) for doksisyklin i henhold til målpatogenene, farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, inkludert en ny analyse

inkludert i ekspertrapporten fra innehaveren av markedsføringstillatelsen og klinisk data presentert i den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse og i publisert litteratur.

Følsomhetsdata ble hentet fra overvåkingsprogrammer i Frankrike (Resapath-rapporter)², Tyskland (BVL-rapporter)³ og Compath-studiene II (Morrissey, *m.fl.* 2016⁴) og III utført av Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), inkludert data fra opptil 12 europeiske land. Sistnevnte ble ansett som den mest relevante data, da den inkluderte MIC-distribusjoner fra flere land.

Det eksisterer ingen etablerte kliniske bruddpunkter for *Pasteurella* spp. og *Bordetella bronchiseptica* hos katter og hunder, men sammenlignet med de foreløpige epidemiologiske grenseverdiene på 1 µg/ml for doksycyklin for *Pasteurella multocida* og epidemiologiske grenseverdier på 1 µg/ml for tetrasyklin for *Bordetella bronchiseptica*, tilgjengelig fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), var de presenterte MIC-verdiene for isolater fra hunder og katter med luftveissykdommer samlet de siste 5 årene representative for villtypepopulasjonen ((MIC₉₀ generelt ≤0,25 µg/ml for *Pasteurella* spp. og *P. multocida* og ≤1 µg/ml for *Bordetella bronchiseptica*). Det fantes heller ingen signifikante trender for redusert følsomhet registrert over tid basert på sammenligninger av MIC-data fra Compath II (data fra 2013–2014) og Compath III (data fra 2017–2018), årlige Resapath-rapporter fra 2013 to 2018², og BVL-rapporter fra 2006/2007 til 2018.

I henhold til den nye PK/PD-analysen gitt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, vil den anbefalte doseringen muliggjøre en behandling av målbakterier som presenterer en MIC-verdi på <0,03 µg/ml hos katter og <0,125 µg/ml hos hunder. Ved å bruke disse bruddpunktene ville behandlingseffekten bare være delvis effektiv mot målpatogenene hos hunder (data fra Compath III viste at 68 % av *B. bronchiseptica* og 82 % av *Pasteurella* spp. fra hunder med luftveisinfeksjoner viste en MIC-verdi på <0,125 µg/ml) og ikke være støttet hos katter (data fra Compath III viste ingen isolat av *Pasteurella* spp. fra katter med luftveisinfeksjoner viste en MIC-verdi på <0,03 µg/ml). Dette ble ansett som bekymringsfullt, men det ble også anerkjent at det kan være noen spesifikke egenskaper knyttet til luftveiene som ikke blir tatt i betraktning under PK/PD-analysen, f.eks. potensielt høyere legemiddelkonsentrasjoner i epitelfôrvæske, som tidligere indikert for tigecyklin, representativ som tetrasyklin-klasse, hos mennesker (Rodvold, *m.fl.* 2017)⁵.

De kliniske studiene som ble utført for Ronaxan, som en del av den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse, og som er relevante for indikasjonen for luftveisinfeksjoner, omfattet 14 ukontrollerte studier utført i 1984 og 1985 som inkludert 31 hunder og 101 katter som deltok som dagpasienter i forskjellige eksperter veterinærpraksiser eller ved de nasjonale veterinærskolene i Nantes og Toulouse, samt en sammenlignende studie der katter og hunder ble behandlet med enten Ronaxan eller amoxicillin. Dyr ble behandlet med en daglig dose på 10 mg per kg kroppsvekt i en varighet på 3 til 30 dager. Det ble rapportert om en samlet helbredelsesprosent på 85 %, en markant

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

forbedring hos 13 % og ingen effekt hos 2 %. Støtten for effekt oppnådd fra disse studiene ble imidlertid ansett som begrenset på grunn av mangler i studiedesignen (mangel på kontrollgruppe, utilstrekkelig beskrivelse av inkludering/ekskludering av forsøksdyr og effektendepunkter, mangel på bakteriologisk diagnose og uensartet behandlingsvarighet).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen henviste også til publisert litteratur^{6,7,8,9,10,11}. Ingen av de seks siterte referansene presenterte kliniske effektdata som anses å være relevante for den foreslåtte indikasjonen. Det ble imidlertid anerkjent at den medfølgende litteraturen støttet bruken av tetrasykliner for behandling av luftveissykdommer hos hunder og katter. Sistnevnte ble også bekreftet av International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID), som anbefaler bruken av doksycyklin (med en foreslått dose på 10 mg per kg kroppsvekt) som førstelinjebehandling ved akutt og kronisk øvre luftveisinfeksjoner hos katter og hunder (Lappin *m.fl.* 2017)¹².

I forbindelse med denne henvisningen i samsvar med artikkel 34 kom CVMP til følgende konklusjon: Selv om de oppgitte effektdataene ble ansett som begrensede, kan en indikasjon forbli gjeldende på grunnlag av veletablert bruk i tillegg til mangel på bevis på risiko, som f.eks. ny informasjon om legemiddelovervåkning i forhold til mistanke om manglende forventet effekt. Ronaxan har blitt godkjent for behandling av luftveisinfeksjoner hos katter og hunder i alle medlemsstater der Ronaxan er godkjent med en rapportert global prosentandel for mistenkt mangel på forventet effekt på 0,02 berørte dyr per 10 000 behandlede dyr basert på farmakovigilansdata fra 1. januar 1999 til 31. januar oktober 2020. Videre ble det anerkjent at doksycyklin, med foreslått dosering, anbefales som førstelinjebehandling for luftveisinfeksjoner hos hunder og katter i internasjonale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler (Lappin *m.fl.* 2017)¹². Basert på dette ble det konkludert med at indikasjonen for behandling av luftveisinfeksjoner i begge målarter kunne godtas.

Den harmoniserte indikasjonen foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen ble imidlertid ikke ansett som fullstendig hensiktsmessig på grunn av følgende:

Verken indikasjonen for infeksjøs respiratorisk sykdomskompleks hos hunder (CIRDC) eller bronkitt hos hunder var inkludert i nasjonalt godkjente produktomtaler. Disse tilleggene kunne ikke aksepteres siden formålet med en henvisning i samsvar med artikkel 34 er å harmonisere forskjellene mellom produktinformasjonen i de forskjellige medlemsstatene, og det derfor ikke er mulig å legge til nye indikasjoner som ikke tidligere var godkjent i noen av medlemsstatene.

Den foreslåtte harmoniserte indikasjonen inkluderte akutte og kroniske infeksjoner i øvre luftveier. Siden det ikke ble gjort forskjeller mellom akutte og kroniske infeksjoner i de fleste nasjonalt godkjente produktomtalen, ble forslaget om å utvide indikasjonen til spesifikk identifisering av akutte og kroniske luftveisinfeksjoner ikke ansett som hensiktsmessig.

Gitt at en indikasjon mot *Pasteurella* spp. ble foreslått, en egen indikasjon mot *P. multocida* ble ikke ansett som nødvendig.

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.

Den foreslåtte sletting av infeksjoner i nedre luftveier ble ansett som diskutabel, siden en antimikrobiell behandling av luftveisinfeksjoner ofte bare er indikert når infeksjonen påvirker de nedre luftveiene.

Basert på ovenstående ble CVMP enig om følgende indikasjon for begge målarter i den harmoniserte produktomtalen: «*For behandling av luftveisinfeksjoner inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkopneumoni forårsaket av Bordetella bronchiseptica og Pasteurella spp. som er følsomme for doksycyklin.*»

Indikasjon for hudinfeksjoner

Den foreslåtte indikasjonen for hunder var: «*For behandling av akutte og subakutte overfladiske hudinfeksjoner inkludert purulent dermatitt, assosiert med Staphylococcus spp.*»

Den foreslåtte indikasjonen for katter var: «*For behandling av akutte og subakutte overfladiske hudinfeksjoner inkludert purulent dermatitt assosiert med Pasteurella multocida, Pasteurella spp. og Staphylococcus spp.*»

Til støtte for de foreslåtte indikasjonene for hudinfeksjoner, refererte innehaveren av markedsføringstillatelsen til data om minste hemmende konsentrasjon (MIC) for doksycyklin i henhold til målpatogenene, PK/PD-data og klinisk data presentert i den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse og i publisert litteratur.

Følsomhetsdata ble hovedsakelig presentert fra Compath III-studien utført av Centre Européen d'Études pour la Santé Animale (CEESA), inkludert data fra opptil 12 europeiske land, men også fra franske overvåkingsprogrammer (Resapath-rapporter 2013-2018)².

I forbindelse med stafylokokker hos hunder har Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) etablert kliniske bruddpunkter for doksycyklin ved hud- og bløtvevsinfeksjoner forårsaket av *Staphylococcus pseudintermedius* som følgende: $\leq 0,125$ µg/ml for følsom ved standarddose, 0,25 for følsom ved økt eksponering og $\geq 0,5$ for resistent. Basert på disse bruddpunktene ble 40,5 % av isolatene fra *S. intermedius*-gruppen som er presentert i Compath III-studien (n=440) ansett som resistente. Det høye resistensnivået ble også bekreftet av publiserte data fra Frankrike (Ganiere *m.fl.* 2005)¹³ og Danmark (Maaland *m.fl.*, 2013)¹⁴ som indikerer et resistensnivå i *S. pseudintermedius* fra hunder på henholdsvis 46 % (total n=50) og ca. 40 % (total n=93) (data basert på isolater samlet mellom 2002-2012). Ifølge data fra Resapath for *S. pseudintermedius* fra hud- og bløtvevsinfeksjoner hos hunder var det en reduksjon i andelen stammer klassifisert som følsomme ved standarddose fra 90 % (n=58) i 2017 til 60 % (n=62) i 2018.

For katter var MIC-verdiene for *P. multocida* og *Pasteurella* spp. fra hudinfeksjoner like de som ble rapportert for luftveisinfeksjoner (MIC₅₀=0,12 µg/ml og MIC₉₀=0,25 µg/ml). Den rapporterte MIC₅₀ og MIC₉₀ for staphylococci var 0,06 µg/ml og 0,5 µg/ml for *S. aureus* (n=48), 0,06 µg/ml og 0,25 µg/ml for *S. felis* (n=33) og for coagulase-negative staphylococci (n=44), og 0,06 µg/ml og 4 µg/ml for *S. intermedius*-gruppen (n=24). Det finnes ingen tilgjengelige bruddpunkter for katter, men basert på PK/PD-analysen som er gitt, vil den anbefalte doseringen tillate en behandling av målbakterier som presenterer en MIC-verdi på $<0,03$ µg/ml hos katter. Ved anvendelse av denne avskjæringen er behandlingseffektivitet ikke støttet hos katter.

De kliniske studiene som ble utført for Ronaxan som en del av den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse, omfattet 43 hunder som ble behandlet for pyoderma eller «pseudo-pyoderma» og 22 hunder og 10 katter behandlet for abscesser, fistler eller infiserte sår.

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

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

Behandlingsvarigheten varierte mellom 5 og 20 dager. Reaksjonsprosenten var 56 % for pyoderma og 69 % for abscesser, fistler eller infiserte sår. Støtten for effekt oppnådd fra disse studiene ble imidlertid ansett som begrenset på grunn av mangler i studiedesignen (mangel på kontrollgruppe, utilstrekkelig beskrivelse av inkludering/ekskludering av forsøksdyr og effektendepunkter, mangel på bakteriologisk diagnose og uensartet behandlingsvarighet). Videre ble ingen katter med pyoderma inkludert, og reaksjonsprosenten for behandling av pyoderma hos hunder ble ansett som lav.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen henviste også til publisert litteratur, men ingen av de fire siterte referansene presenterte kliniske effektdata med relevans for den foreslåtte indikasjonen. Det ble også bemerket at ISCAID-retningslinjene for overfladisk follikulitt hos hunder (Hillier *m.fl.* 2014)¹⁵ ikke anbefaler doksycyklin som førstelinjebehandling, men som alternativ for andrelinjebehandling. I tillegg er behandlingsvarigheten som er anbefalt i de ovennevnte retningslinjene for overfladisk pyodermi hos hunder, vesentlig lengre enn den som er godkjent for Ronaxan for hudinfeksjoner (dvs. 21 dager sammenlignet med 5-10 dager).

Ronaxan var ikke godkjent for behandling av hudinfeksjoner i de fleste medlemsstater der produktet er godkjent. For hunder viste følsomhetsdata at doksycyklinresistens i målpatogenet er vanlig (40,5 % for *S. pseudintermedius*-gruppen) og utbredt i Europa. Det var knapphet på kliniske data som støtte effekten av den foreslåtte indikasjonen for bruk, i tillegg til usikkerhet om hvorvidt den godkjente behandlingsvarigheten ville være tilstrekkelig. Når gjelder katter ble den foreslåtte indikasjonen for hud ikke støttet av de oppgitte PK/PD-dataene, og kliniske data som var relevante for den foreslåtte indikasjonen, manglet. Effekten av Ronaxan med det foreslåtte doseringsregimet for den foreslåtte indikasjonen hos hunder og katter ble ansett som utilstrekkelig støttet, noe som ble ansett for å være spesielt bekymringsfullt i henhold til et antimikrobielt middel med tanke på risikoen for resistensutvikling. Basert på dette fant CVMP at nytte-risikobalansen for de foreslåtte indikasjonene for hud hos hunder og katter er negativ, og at disse indikasjonene bør utelates.

Indikasjon for ehrlichiosis

Behandling av vektorbåren sykdom assosiert med *Ehrlichia canis* var godkjent i en rekke medlemsstater, og godkjenningen var basert på litteraturdata.

For å understøtte indikasjonen for behandling av vektorbåren sykdom assosiert med *E. canis* hos hunder refererte innehaveren av markedsføringstillatelsen til effektdata fra publisert litteratur, inkludert både eksperimentelle og naturlige infeksjoner. Åtte rapporter var tilgjengelige med hunder eksperimentelt smittet med *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Gruppestørrelsene var generelt små, og behandlingsplanene varierte mellom studiene. Den foreslåtte doseringen for behandling med doksycyklin ble bare brukt i to av rapportene. I disse to studiene ble henholdsvis 8 av 10 hunder og 4 av 5 hunder helbredet (bekreftet ved negativ PCR-analyse – polymerasekjedereaksjon). I de

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

resterende studiene ble doksycyklin administrert i lavere doser, eller delt i to daglige doser, eller med kortere behandlingsvarighet. Ingen kontrollgrupper ble inkludert i disse eksperimentelle studiene.

På grunn av mangler i studiedesignen og rapporteringen, ble disse eksperimentelle studiene bare ansett som støttende for den foreslåtte indikasjonen for behandling av vektorbåren sykdom assosiert med *E. canis* hos hunder. Hunder i disse eksperimentelle studiene med kliniske tegn på monocytisk ehrlichiosis (CME) så likevel ut til å vise en klinisk tilfriskning innen få dager fra startet behandling med doksycyklin.

Fire rapporter om studier med naturlig infiserte hunder ble presentert. I en av disse studiene (Breitschwerdt *m.fl.* (1998b)²⁴) så det ut som en behandling med doksycyklin helbredet de fire *E. canis*-infiserte hundene (bekreftet ved negativ PCR). En av hundene testet imidlertid PCR-positivt igjen ved 6 måneders kontroll, og reinfeksjon kunne ikke utelukkes. Hunder i denne studien så ut til å reagere klinisk på behandlingen.

I en annen studie (Sainz *m.fl.* (2000)²⁵) ble diagnosen stilt basert på serologi, noe som ble ansett som en mangel ved denne studien ettersom diagnosen ikke ble bekreftet av PCR, og *Ehrlichia* spp. er kjent for å vise kryssreaktivitet ved serologi, og en infeksjon med andre arter enn *E. canis* derfor ikke kunne ekskluderes. 32 av de 93 hundene som deltok, ble behandlet med den anbefalte dosen av doksycyklin. Hunder med uspesifikke tegn viste som regel en forbedring innen kort tid (dvs. 1-2 dager) og blodplatetallet returnerte til normal. Ingen data om fjerning av *E. canis* ble presentert.

Den tredje studien (Van der Krogt (2010)²⁶) omfattet 50 hunder med mistenkt *E. canis*-infeksjon fra Curaçao-øya. Diagnosen ble stilt basert på kliniske tegn, hematologi og/eller en rask test for immunglobulin G-antistoffer. Dermed ble ikke alle inkluderte tilfeller bekreftet med en faktisk *E. canis*-infeksjon. Hunder ble behandlet med doksycyklin (5-10 mg per kg kroppsvekt per dag) i en periode på en til tre uker. Ingen klare konklusjoner kunne trekkes fra denne studien på grunn av uklarheter med hensyn til diagnosen og behandlingsvarigheten i forhold til resultatet (svært få hunder var tilgjengelige for oppfølgingsanalyser).

Den fjerde rapporten (Villaescusa *m.fl.* (2015)²⁷) omfattet 20 hunder med monocytisk ehrlichiosis, som hadde blitt naturlig smittet med *E. canis*. Diagnosen var basert på kliniske tegn og serologi eller PCR. Hunder ble behandlet i samsvar med den foreslåtte doseringen, og flertallet av de behandlede hundene opplevde en klinisk tilfriskning.

Samlet sett ga litteraturdataene sitert av innehaveren av markedsføringstillatelsen begrenset støtte til den foreslåtte indikasjonen for *E. canis* hos hunder. Relevante følsomhetsdata manglet, og det fantes ingen kontrollerte kliniske studier tilgjengelig til støtte for indikasjonen. Det fantes noen få case-serier som så ut til å indikere en klinisk forbedring hos hunder med akutt eller subklinisk monocytisk ehrlichiosis behandlet med doksycyklin i samsvar med den foreslåtte dosen. CVMP anerkjente imidlertid at Ronaxan er indisert for behandling av *E. canis*-infeksjoner i flere medlemsstater uten bekymringer med hensyn til rapportert manglende effekt. Av den grunn konkluderte CVMP med at indikasjonen for behandling av ehrlichiosis hos hunder forårsaket av *Ehrlichia canis* var akseptabel for den harmoniserte produktomtalen.

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

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

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

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

For å understøtte indikasjonen for behandling av vektorbåren sykdom assosiert med *E. canis* hos katter, refererte innehaveren av markedsføringen til effektdata fra publisert litteratur bestående av syv rapporter^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tre av rapportene var case-studier eller små case-serier som omfatter katter med granulocytisk ehrlichiosis forårsaket av *Anaplasma phagocytophilum* og ble derfor ikke ansett som relevante. To av rapportene var revisjonsdokumenter og inneholdt ingen proprietære data. Det gjensvarte to rapporter som støtter den foreslåtte indikasjonen.

Publikasjonen til Beaufils (1999)²⁸ beskriver en studie som omfattet 11 katter med kliniske tegn og positiv serologi for *E. canis*. Syv katter ble behandlet med doksycyklin. Katter var klinisk helbredet etter noen dagers behandling. Det er kjent at antistoffer mot rickettsia-infeksjoner kan påvises ved immunfluorescens og enzyumbundet immunosorbentanalyse (ELISA), men at *E. canis* kan kryssreagere med andre *Ehrlichia*-arter. PCR ble ikke brukt for å bekrefte tilfeller i denne studien, noe som anses som en mangel.

Publikasjonen til Breitschwerdt *m.fl.* (2002)²⁹ omfatter 3 katter naturlig infisert med *E. canis* (amerikansk variant) og behandlet med doksycyklin. Alle katter testet negative for *E. canis*-spesifikke antistoffer, men infeksjon med en *E. canis*-lignende organisme ble bekreftet av PCR. Katter ble behandlet med doksycyklin i høyere doser enn foreslått. Alle kattene ble samtidig gitt andre medisiner, inkludert prednisolon, noe som kan påvirke resultatene. Kattene forbedret seg klinisk i løpet av få dager etter start av behandlingen.

Dataene presentert av innehaveren av markedsføringstillatelsen ga svært begrenset støtte til den foreslåtte indikasjonen for behandling av *E. canis*-infeksjoner hos katter. Ingen farmakokinetiske data eller relevante farmakodynamiske data var tilgjengelige for å støtte dosering og effekt, og ingen kontrollerte kliniske studier var tilgjengelige for å støtte for indikasjonen som var avhengig av svært få case-rapporter. Data i bare en rapport, som omfatter 11 katter, stammer fra Europa, og diagnosen i disse studiene ble bare gjort ved serologi, noe som betyr at en kryssreaksjon med andre arter av *Ehrlichia* spp. ikke kunne utelukkes. En bakteriologisk helbredelse etter behandling er usikkert, men mest sannsynlig ikke fullstendig hos noen av de behandlede kattene. I lys av disse manglene konkluderte CVMP med at indikasjonen for felin ehrlichiosis burde utelates.

Produktomtale, avsnitt 4.3 Kontraindikasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen foreslo en liste over kontraindikasjoner (hypersensitivitet, nyre- eller leverinsuffisiens, sykdommer assosiert med oppkast eller dysfagi, kjent lysfølsomhet, bruk i valper og kattunger før fullført dannelsen av tannemalje) som var inkludert i godkjente produktomtaler. CVMP konkluderte med at listen over kontraindikasjoner ble ansett som akseptabel med mindre endringer i henhold til den siste malen for kvalitetsgjennomgang (QRD).

Produktomtale, avsnitt 4.4 Spesielle advarsler for hver målart

Innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslo en spesiell advarsel i den harmoniserte produktomtalen angående anbefalinger om behandling av *E. canis*, inkludert en uttalelse om behovet for å behandle alvorlig eller kronisk ehrlichiosis i lengre tid enn 28 dager. Teksten var hentet fra

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.

forskjellige deler av tidligere godkjente produktomtaler, og CVMP aksepterte den med mindre endringer.

Produktomtale, avsnitt 4.5 Spesielle forholdsregler for bruk

Rådet om å administrere tabletter med mat for å unngå oppkast, som foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen, ble ansett som akseptabelt og er allerede til stede i produktomtalen i de fleste medlemsstater.

En merknad om at bruk av tetrasykliner under perioden for tannutvikling kan føre til misfarging av tennene, ble ansett som akseptabelt.

Advarsler om antimikrobiell resistens ble introdusert i samsvar med anbefalingene i CVMP-retningslinjen for produktomtaler for veterinærpreparater som inneholder antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-rev.1)³⁴.

Teksten foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen for «*Spesielle forholdsregler for personen som håndterer veterinærpreparatet*» ble revidert i samsvar med CVMP-retningslinjen for brukersikkerhet for veterinærpreparater og den siste malen for kvalitetsgjennomgang (QRD) og utvidet til å omfatte informasjon om risikoen for kryssensibilisering og informasjon om potensielle bivirkninger knyttet til utilsiktet inntak.

Produktomtale, avsnitt 4.6 Bivirkninger (hyppighet og alvorlighetsgrad)

Relevante bivirkninger oppgitt i nasjonalt godkjente produktomtaler ble inkludert. En hyppighet på «svært sjelden» ble akseptert for gastrointestinale bivirkninger, basert på farmakovigilansdata etter markedsføring. I fravær av data fra robuste kliniske studier, konkluderte CVMP med at en mer representativ hyppighet mest sannsynlig ville være tilgjengelig fra farmakovigilansdata, med tanke på den utbredte bruken av produktet siden godkjenning.

Produktomtale, avsnitt 4.7 Bruk under graviditet eller amming

Innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslo at Ronaxan ikke skulle anbefales for bruk under graviditet og i samsvar med tidligere godkjente produktomtaler, og dette forslaget ble støttet av CVMP.

Produktomtale, avsnitt 4.8 Interaksjoner

Når det gjelder interaksjon med antiepileptika, ble det foreslått å inkludere karbamazepin i tillegg til barbiturater og fenytoin. Videre ble det bemerket at produktomtalen i noen medlemsstater inkluderte en advarsel om at doksycyklin kan øke effekten av antitrombotiske midler, ettersom tetrasykliner hemmer plasmaaktivitet i protrombiner. I tillegg ble det gjort anbefaling om å inkludere en generell merknad om at flerverdige kationer (som kalsium, magnesium, aluminium og jern) reduserer absorpsjonen av doksycyklin, slik det er gjort i produktomtalen i flere medlemsstater.

Selv om ingen vitenskapelig litteratur er gitt som grunnlag for de ovennevnte, foreslåtte formuleringene, er de beskrevne interaksjonene velkjente i veterinærbransjen. CVMP foreslo derfor å beholde denne informasjonen i den harmoniserte produktomtalen.

Produktomtale, avsnitt 4.9 Dosering og tilførselsvei

Når det gjelder doseringsregimet, var forslaget for alle indikasjoner 10 mg per kg kroppsvekt per dag for hunder og katter. De foreslåtte behandlingsvarighetene var 7 dager for akutte luftveisinfeksjoner, 10 dager for kroniske luftveisinfeksjoner, 21 dager for hudinfeksjoner og 28 dager for ehrlichiosis.

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

Til støtte for den foreslåtte doseringen henviste innehaveren av markedsføringstillatelsen til doksykylins farmakokinetiske/farmakodynamiske egenskaper som ble presentert i den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse og en ny PK/PD-analyse samt publisert litteratur.

Den nye PK/PD-analysen fra innehaveren av markedsføringstillatelsen, som er basert på en dose på 10 mg per kg kroppsvekt per dag, viste at en MIC-verdi på 0,125 µg/ml for hunder og 0,03 µg/ml for katter ga en sannsynlighet for måloppnåelse på minst 90 %.

Når det gjaldt hunder ga PK/PD-analysen en viss støtte for effekt ved en dose på 10 mg per kg kroppsvekt, selv om det fantes indikasjoner på at en høyere dose kan være å foretrekke, siden en avskjæring på 0,125 µg/ml ikke dekket hele villtypepopulasjonen for målpatogenene. Det ble imidlertid bemerkt at dette også gjaldt for den høyere dosen på 20 mg per kg kroppsvekt, som godkjent i to medlemsstater. For katter støttet PK/PD-analysen ikke en dose med 10 mg per kg kroppsvekt på grunn av en høyere proteinbinding hos katter sammenlignet med hunder. Ved den høyere dosen på 20 mg per kg kroppsvekt har dessuten flertallet av målpatogenene MIC-verdier over PK/PD-avskjæringen (0,06 µg/ml for 20 mg/kg dose).

Ingen kliniske karakteriseringsstudier om doser var tilgjengelige fra den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse. Dosen på 10 mg per kg kroppsvekt per dag ble brukt i de opprinnelige kliniske studiene for behandling av luftveis- og hudinfeksjoner, men ingen konkrete konklusjoner om effekt kunne trekkes fra disse studiene på grunn av mangler i studiedesignen. Noe støtte for en dose på 10 mg per kg kroppsvekt per dag kan imidlertid hentes fra de case-seriene som ble presentert som støtte for effekten mot ehrlichiosis hos hunder. Videre ble det også bemerkt at en dose på 10 mg per kg kroppsvekt per dag anbefales i internasjonale konsensusretningslinjer om behandling av luftveisinfeksjoner (Lappin *et al*, 2017)¹².

Til slutt ga PK/PD-analysen en viss støtte for en dose på 10 mg per kg kroppsvekt per dag hos hunder, men ikke hos katter. Å øke dosen til 20 mg per kg kroppsvekt ville ikke øke andelen bakterieisolater som anses som «følsomme ved standarddose» for doksyklyn hos hunder og katter, og i tillegg ville en økt dose kunne gi risiko for redusert gastrointestinaltoleranse for produktet (Savadelis *et al*, 2018)³⁵. Basert på dette og det faktum at en dose på 10 mg per kg kroppsvekt per dag allerede var godkjent i flertallet av medlemsstatene der det i flere år har blitt brukt på hunder og katter uten bekymring om rapporter om manglende effekt, fant CVMP at en dose på 10 mg per kg kroppsvekt for behandling av luftveisinfeksjoner hos hunder og katter og ehrlichiosis hos hunder kunne aksepteres.

Når det gjelder behandlingsvarighet, ble det ikke ansett som hensiktsmessig å utvide indikasjonen for luftveisinfeksjoner til å skille mellom akutte og kroniske luftveisinfeksjoner, og CVMP konkluderte dermed at separate doseringsanbefalinger for akutte og kroniske infeksjoner ikke kunne aksepteres. På grunnlag av de gjeldende godkjente behandlingsvarighetene, konkluderte CVMP med at behandlingsvarigheten for luftveisinfeksjoner hos hunder og katter skulle oppgis som 5-10 dager. Denne behandlingsvarigheten ville også tilrettelegge for klinisk vurdering av veterinæren, uten å stipulere en lengre behandlingsvarighet som muligens ikke er nødvendig.

For hudinfeksjoner foreslo innehaver av markedsføringstillatelsen en behandlingsvarighet på 21 dager med henvisning til anbefalingene fra ISCAID (Hillier *m.fl.* 2014)¹⁵. Da dette var en ny behandlingsvarighet som ikke er inkludert i noen av de godkjente produktomtalen, kunne den ikke godtas innenfor denne prosedyren. CVMP konkluderte imidlertid med at nytte-risikobalansen for indikasjonen for hudinfeksjoner hos katter og hunder er negativ og at enhver henvisning til denne indikasjonen bør utelates i produktinformasjonen.

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.

Når det gjelder behandling av *E. canis* hos hunder ble den foreslåtte behandlingsvarigheten på 28 dager, som allerede var godkjent i flere medlemsstater, ansett som akseptabel av CVMP. Selv om mangler kunne identifiseres i de kliniske dataene som ble presentert, fant CVMP at det kunne oppnås tilstrekkelig støtte for denne behandlingsvarigheten fra de oppgitte studiene.

Produktomtale, avsnitt 4.10 Overdose

Den foreslåtte teksten fra innehaveren av markedsføringstillatelsen for produktomtalen, avsnitt 4.10, i den harmoniserte produktomtalen for Ronaxan-tabletter var en sammenstilling av fra produktomtaler i alle medlemsstater der Ronaxan er godkjent. Dataene stammer fra studiene om måldyrsikkerhet som ble inkludert i den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse. CVMP anså ordlyden for å være akseptabel, med mindre endringer.

Produktomtale, avsnitt 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Den foreslåtte teksten for dette avsnittet ble oppdatert i samsvar med CVMP-retningslinjen for produktomtaler for veterinærpreparater som inneholder antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-rev.1)³⁴. Det ble lagt til passende informasjon om molekylær genetikk fra tilgjengelig resistens- og følsomhetsdata for målbakterier. CVMP konkluderte med at den foreslåtte teksten var akseptabel med endringer (dvs. tillegg av informasjon om når følsomhetsdata ble samlet inn, sletting av følsomhetsdata for målpato gener som ikke lenger er inkludert i indikasjonene, sletting av påstander om at koblet resistens ikke har blitt oppdaget samt sletting av henvisninger til PK/PD-avskjæringer siden denne informasjonen ble ansett som vanskelig å tolke for foreskriveren).

Produktomtale, avsnitt 5.2 Farmakokinetikk

I henhold til dette avsnittet konkluderte CVMP med at den foreslåtte teksten fra innehaveren av markedsføringstillatelsen med hensyn til absorpsjon, distribusjon og eliminering, ble ansett som akseptabel med endringer.

3. Nytte- og risikovurdering

Innledning

Denne nytte-risikovurderingen er utført i samsvar med artikkel 34 i direktiv 2001/82/EF, med formål om harmonisering av vilkårene for godkjenning av veterinærpreparatet Ronaxan og dets tilknyttede navn innen EU. Henvisningen fører til full harmonisering av produktinformasjonen. Denne evalueringen fokuserer på spørsmål knyttet til harmoniseringen som kan endre nytte-risikobalansen.

Ronaxan er tabletter som inneholder 20 mg, 100 mg eller 250 mg doksisyklinhyklat som aktivt stoff. Doksycyklin tilhører tetrasyklin-familien og er aktiv mot et stort antall grampositive og gramnegative patogener.

Nyttevurdering

Følgende indikasjoner for Ronaxan kan støttes basert på oppgitte data:

Hunder:

For behandling av luftveisinfeksjoner inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkopneumoni forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksycyklin.

For behandling av ehrlichiosis hos hunder forårsaket av *Ehrlichia canis*.

Katter:

For behandling av luftveisinfeksjoner inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkopneumoni forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksycyklin.

Til støtte for indikasjonen for behandling av luftveisinfeksjoner fremla innehaveren av markedsføringstillatelsen en kombinasjon av *in vitro*-følsomhetsdata, farmakokinetiske data, en metode for PK/PD-modellering, kliniske effektdata fra den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse av Ronaxan og begrunnelser fra litteraturen.

Indikasjonen for behandling av ehrlichiosis hos hunder ble støttet av publiserte effektdata.

Doseringsregimet ble støttet av en PK/PD-tilnærming, inkludert oppdaterte følsomhetsdata for målbakteriene og/eller begrunnelser fra litteraturen.

Risikovurdering

De anbefalte doseringsregimene har ikke blitt økt utover det som allerede var godkjent, og indikasjonene har ikke blitt utvidet med hensyn til de som allerede er godkjent. Vurderingen av måldyrsikkerhet, miljørisiko og brukersikkerhet ga derfor ikke grunnlag for nye spørsmål.

Risikostyring eller risikoreducerende tiltak

Den harmoniserte produktinformasjonen til Ronaxan inneholder nødvendig informasjon for å sikre en sikker og effektiv bruk av produktet i mållartene.

Advarslene og forholdsreglene som er foreslått i produktinformasjonen, anses som tilstrekkelige for å sikre produktets sikkerhet overfor måldyr og brukere.

Forholdsregler for bruk hos dyr har blitt supplert for å ta hensyn til gjeldende anbefalinger om forholdsregler i henhold til risiko knyttet til antimikrobiell resistens. Informasjon om resistens- og følsomhetsdata for målbakterier blitt oppdatert i samsvar med CVMP-retningslinjen for produktomtaler for veterinærpreparater som inneholder antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-rev.1)³⁴.

Videre ble en merknad om at bruk av tetrasykliner under perioden for tannutvikling kan føre til misfarging av tennene lagt til i produktomtalen, avsnitt 4.6 og en kontraindikasjon om bruk i valper og kattunger før fullført dannelsen av tannemalje i produktomtalen, avsnitt 4.3.

Evaluerings og konklusjoner om nytte/risiko-forholdet

Det er gitt data som støtter at Ronaxan er effektiv for behandling av luftveisinfeksjoner hos hunder og katter og ehrlichiosis hos hunder. Resistenssituasjonen for målpatogenene som er oppført i forbindelse med indikasjonen for luftveisinfeksjoner, ble ansett som gunstig.

Det er ikke presentert data som kan stille spørsmål om hvorvidt Ronaxan tolereres godt av måldyrene og utgjør en risiko for brukere og miljøet når det brukes som anbefalt. Egnede forholdsregler har blitt inkludert i produktinformasjonen.

Etter å ha vurdert grunnlaget for henvisningen og de tilgjengelige dataene, har Komiteen for veterinærpreparater (CVMP) konkludert med at nytte-risikobalansen for produktet fortsatt er positiv med forbehold om de anbefalte endringene i produktinformasjonen.

Grunnlag for endring av preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Begrunnelsene er følgende:

- CVMP vurderte at omfanget av henvisningen var harmonisering av preparatomtale, merking og pakningsvedlegg.
- CVMP gjennomgikk preparatomtale, merking og pakningsvedlegg foreslått av innehaverne av markedsføringstillatelsen og evaluerte alle innsendte data.

CVMP har anbefalt endring av markedsføringstillatelsene for Ronaxan og tilknyttede navn samt generiske legemidler som nevnt i vedlegg I, som preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er fastsatt for i vedlegg III.

Vedlegg III

Preparatomtale, merkning og pakningsvedlegg

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 20 mg tabletter til hund og katt

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder:

Virkestoff:

Doksysyklin (som doksysyklinhyklat) 20 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Lysegule til gule, bikonvekse, runde tabletter med delestrek.

Tablettene kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund og katt.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Hund

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkopneumoni forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksysyklin.

Til behandling av ehrlichiose hos hund forårsaket av *Ehrlichia canis*.

Katt

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkopneumoni forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksysyklin.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Skal ikke brukes til dyr med sykdom forbundet med oppkast eller dysfagi (se også pkt. 4.6).

Skal ikke brukes til dyr med kjent fotosensitivitet (se også pkt. 4.6).

Skal ikke brukes til valper og kattunger før tannemaljen er ferdigutviklet.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Ehrlichia canis-infeksjon: behandling skal innledes ved første kliniske tegn. Fullstendig utrydding av patogenet oppnås ikke alltid, men behandling i 28 dager medfører vanligvis opphør av kliniske tegn og en reduksjon av bakteriemengden. En lengre behandlingstid, basert på en nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær, kan være nødvendig spesielt ved alvorlig eller kronisk ehrlichiose. Alle behandlede pasienter skal sjekkes regelmessig, selv etter klinisk kurering.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Tablettene skal gis i tilknytning til fôring for å unngå oppkast og for å redusere sannsynligheten for øsofagusirritasjon.

Veterinærpreparatet skal gis med forsiktighet til unge dyr, da tetrasykliner som gruppe kan forårsake permanent misfarging av tennene dersom de gis under tannutvikling. Humanlitteraturen indikerer imidlertid at det er mindre sannsynlig at doksysyklin forårsaker slike avvik sammenlignet med andre tetrasykliner, grunnet dets reduserte kelatdannelse med kalsium.

Bruk av veterinærpreparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på lokalt/regionalt nivå.

Bruk av veterinærpreparatet som avviker fra instruksjonene gitt i preparatomtalen kan øke prevalensen av bakterier som er resistente overfor doksysyklin og kan redusere effekten av behandling med andre tetrasykliner, på grunn av faren for kryssresistens.

Bruk av veterinærpreparatet skal være i overensstemmelse med offisielle, nasjonale og regionale anbefalinger for bruk av antimikrobielle midler.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Personer med kjent hypersensitivitet overfor doksysyklin eller andre tetrasykliner bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Personlig beskyttelsesutstyr som hansker bør brukes ved håndtering av veterinærpreparatet.

Ved hudirritasjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Utsiktet inntak, spesielt hos barn, kan forårsake bivirkninger som oppkast. For å unngå utsiktet inntak skal blistre legges tilbake i ytteremballasjen og oppbevares på en trygg plass. Ved utsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Gastrointestinale bivirkninger inkludert oppkast, kvalme, sikling, øsofagitt og diaré, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller i spontanrapporter.

Fotosensitivitet og fotodermatitt kan oppstå etter tetrasyklinbehandling, etter eksponering for kraftig sollys eller ultrafiolett lys (se også pkt. 4.3).

Bruk av tetrasyklin i tannutviklingsperioden kan medføre misfarging av tennene.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Laboratoriestudier i rotte og kanin har ikke vist at doksysyklin har teratogen eller embryotoksisk virkning. Siden det ikke foreligger informasjon for mållartene, er bruk under drektighet likevel ikke anbefalt.

Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Doksysesykin bør ikke gis sammen med andre antibiotika, spesielt baktericide legemidler som β -laktamer. Kryssresistens overfor tetrasykliner kan oppstå.

Halveringstiden til doksysesykin reduseres ved samtidig bruk av barbiturater, fenytoin eller karbamazepin. Dosejusteringer kan være nødvendig hos dyr som får antikoagulantbehandling, da tetrasykliner hemmer protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig bruk av orale absorberende- eller syrehemmende midler eller preparater som inneholder multivalente kationer bør unngås da de reduserer biotilgjengeligheten av doksysesykin.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Til oral bruk.

Doseringen er 10 mg doksysesykin per kg kroppsvekt per døgn, tilsvarende 1 tablett per 2 kg kroppsvekt.

For å sikre korrekt dosering skal dyrets kroppsvekt fastslås så nøyaktig som mulig for å unngå overdosering eller underdosering. For å justere doseringen kan tablettene deles i to like deler. Doseringen kan fordeles på to daglige tilførsler. Varigheten av behandlingen kan tilpasses ut fra klinisk respons, etter nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Sykdom	Doseringsregime	Varighet av behandling
Luftveisinfeksjon	10 mg/kg per døgn	5-10 dager
Ehrlichiose hos hund	10 mg/kg per døgn	28 dager

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Oppkast kan forekomme hos hund ved 5 ganger anbefalt dose. Økte nivåer av ALAT, GGT, ALP og totalbilirubin ble rapportert hos hund ved 5 ganger overdose.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tetrasykliner.

ATC vet-kode: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Doksysesykin er et bredspektret antibiotikum tilhørende tetrasyklingruppen med effekt overfor en rekke grampositive og gramnegative bakterier, inkludert både aerobe og anaerobe arter.

Doksysesykin hemmer bakterienes proteinsyntese ved binding til ribosomale 30-S-subenheter. Dette blokkerer for binding av aminoacetyl-tRNA til akseptorsetet på mRNA-ribosomkomplekset og hindrer at aminosyrer kobles sammen til voksende peptidkjeder. Doksysesykin har hovedsaklig bakteriostatisk aktivitet.

Penetrasjon av doksysesykin inn i bakteriecellene finner sted ved både aktiv transport og passiv diffusjon. Hovedmekanismen for ervervet resistens overfor antibiotika i tetrasyklingruppen omfatter aktiv effluks og ribosomal beskyttelse. En tredje mekanisme er enzymatisk nedbrytning. Genene som medierer resistens kan bæres av plasmider eller transposoner, som for eksempel, *tet(M)*, *tet(O)* og *tet(B)*, som kan finnes i både grampositive og gramnegative organismer, inkludert kliniske isolater.

Kryssresistens overfor andre tetrasykliner er vanlig men avhengig av resistensmekanismen. Som følge av høyere fettløselighet og større mulighet til å passere gjennom cellemembraner (sammenlignet med tetrasykin), beholder doksysesykin en større grad av effekt overfor mikroorganismer med ervervet resistens

overfor tetrasykliner via efflukspumper. Resistens mediert av ribosomale beskyttelsesproteiner gir imidlertid kryssresistens overfor doksosykin.

Følgende MIC-verdier for målbakteriene ble innhentet fra 2017 til 2018 som del av pågående europeiske overvåkningsstudier:

Bakterielt patogen	Opphav (antall stammer testet)	MIC ₅₀ (mikrog/ml)	MIC ₉₀ (mikrog/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – luftveier (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Katt – luftveier (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – luftveier (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Katt– luftveier (77)	0,12	0,25

Antibiotikafølsomhetsdata for *Ehrlichia canis* er begrensede.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Absorpsjon

Etter oral tilførsel er biotilgjengeligheten til doksosykin 45 % hos hund og 48 % hos katt. Maksimale konsentrasjoner på 4,5 mikrog/ml (hund) og 3,8 mikrog/ml (katt) nås innen 3 timer etter oral tilførsel, noe som støtter at doksosykin absorberes raskt fra mage-tarmkanalen.

Distribusjon

Doksosykin har omfattende distribusjon i organismen som følge av de fysiokjemiske egenskapene, da det har høy fettløselighet. Distribusjonsvolumet er 1,72 l/kg hos hund og 0,9 l/kg hos katt, noe som støtter at doksosykin diffunderer fra blod til vev. Proteinbinding hos hund er rapportert å være 91,75 % ± 0,63 og 91,4 % i litteraturen. Hos katt rapporterer en publisasjon en proteinbinding på 98,35 % (+/- 0,24). Vevskonsentrasjonen, med unntak av i hud, er vanligvis høyere enn plasmanivået, inkludert i utskillende organer (lever, nyre og tarm) og lungene.

Eliminasjon

Etter én enkel tilførsel er eliminasjonshalveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timer og 5,82 timer hos henholdsvis hund og katt. Utskillelse finner sted i uendret aktiv form (90 %) via feces (ca. 75 %), via urin (ca. 25 %) og mindre enn 5 % via galleveiene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Liste over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

6.2 Relevante uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Blisterpakning (polyvinylklorid-acetylkloridkompleks og aluminiumsfolie) med 10 tabletter pakket i en eske.

Eske inneholdende 2 blisterpakninger med 10 tabletter

Eske inneholdende 5 blisterpakninger med 10 tabletter

Eske inneholdende 10 blisterpakninger med 10 tabletter

Eske inneholdende 50 blisterpakninger med 10 tabletter

Eske inneholdende 100 blisterpakninger med 10 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Fylles ut nasjonalt

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER

Fylles ut nasjonalt

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Fylles ut nasjonalt

10. OPPDATERINGSDATO

Fylles ut nasjonalt

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter og 100 x 10 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 20 mg tabletter til hund og katt
doksosyklinhyklat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder:
Doksosyklin (som doksosyklinhyklat) 20 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

2 x 10 tabletter
5 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter
50 x 10 tabletter
100 x 10 tabletter

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hund og katt

6. INDIKASJON(ER)

7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Gis i munnen.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

10. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Fylles ut nasjonalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

Fylles ut nasjonalt

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

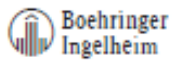
MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

Blister med 10 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 20 mg tabletter til hund og katt
doksosyklinhyklat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN



3. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG:
{Veterinærpreparatets navn} 20 mg tabletter til hund og katt

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse:

Fylles ut nasjonalt

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4, Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Frankrike

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 20 mg tabletter til hund og katt
doksisyklinhyklat

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder:

Virkestoff:

Doksisyklin (som doksisyklinhyklat) 20 mg

Lysegule til gule, bikonvekse, runde tabletter med delestrek.
Tablettene kan deles i to like deler.

4. INDIKASJON(ER)

Hund

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert betennelse i nesegangene, halsbetennelse og lungebetennelse forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksisyklin.

Til behandling av ehrlichiose hos hund (en sykdom som overføres av flått) forårsaket av *Ehrlichia canis*.

Katt

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert betennelse i nesegangene, halsbetennelse og lungebetennelse forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksisyklin.

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Skal ikke brukes til dyr med sykdom forbundet med oppkast eller dysfagi (svelgevansker) (se også avsnittet "Bivirkninger").

Skal ikke brukes til dyr med kjent lysfølsomhet (se også avsnittet "Bivirkninger").
Skal ikke brukes til valper og kattunger før tannemaljen er ferdigutviklet.

6. BIVIRKNINGER

Gastrointestinale bivirkninger inkludert oppkast, kvalme (tegn på at dyret vil kaste opp), sikling, øsofagitt (irritasjon i spiserøret) og diaré, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller i spontanrapporter. Lysfølsomhet og fotodermatitt (irritasjon i huden) kan oppstå etter tetrasyklinbehandling, etter eksponering for kraftig sollys eller ultrafiolett lys (se også avsnittet "Kontraindikasjoner").
Bruk av tetrasyklin i tannutviklingsperioden kan medføre misfarging av tennene.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund og katt.

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Gis i munnen.

Doseringen er 10 mg doksisyklin per kg kroppsvekt per døgn, tilsvarende 1 tablett per 2 kg kroppsvekt. Doseringen kan fordeles på to daglige tilførsler. Varigheten av behandlingen kan tilpasses ut fra klinisk respons, etter nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Sykdom	Doseringsregime	Varighet av behandling
Luftveisinfeksjon	10 mg/kg per døgn	5-10 dager
Ehrlichiose hos hund	10 mg/kg per døgn	28 dager

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

For å sikre korrekt dosering skal dyrets kroppsvekt fastslås så nøyaktig som mulig for å unngå overdosering eller underdosering. For å justere doseringen kan tablettene deles i to like deler. Tablettene skal gis i tilknytning til føring for å unngå oppkast.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Til veterinæren

Ehrlichia canis-infeksjon: behandling skal innledes ved første kliniske tegn. Fullstendig utrydding av patogenet oppnås ikke alltid, men behandling i 28 dager medfører vanligvis opphør av kliniske tegn og en reduksjon av bakteriemengden. En lengre behandlingstid, basert på en nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær, kan være nødvendig spesielt ved alvorlig eller kronisk ehrlichiose. Alle behandlede pasienter skal sjekkes regelmessig, selv etter klinisk kurering.

Spesielle forholdsregler for bruk til dyr

Tablettene skal gis i tilknytning til føring for å unngå oppkast og for å redusere sannsynligheten for øsofagusirritasjon.

Veterinærpreparatet skal gis med forsiktighet til unge dyr, da tetrasykliner som gruppe kan forårsake permanent misfarging av tennene dersom de gis under tannutvikling. Humanlitteraturen indikerer imidlertid at det er mindre sannsynlig at doksisyklin forårsaker slike avvik sammenlignet med andre tetrasykliner, grunnet dets reduserte kelatdannelse med kalsium.

Til veterinæren

Bruk av veterinærpreparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på lokalt/regionalt nivå.

Bruk av veterinærpreparatet som avviker fra instruksjonene gitt i preparatomtalen kan øke prevalensen av bakterier som er resistente overfor doksisyklin og kan redusere effekten av behandling med andre tetrasykliner, på grunn av faren for kryssresistens.

Bruk av veterinærpreparatet skal være i overensstemmelse med offisielle, nasjonale og regionale anbefalinger for bruk av antimikrobielle midler.

Spesielle forholdsregler for personen som håndterer veterinærpreparatet

Personer med kjent hypersensitivitet overfor doksisyklin eller andre tetrasykliner bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Personlig beskyttelsesutstyr som hansker bør brukes ved håndtering av veterinærpreparatet.

Ved hudirritasjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Utsiktet inntak, spesielt hos barn, kan forårsake bivirkninger som kvalme. For å unngå utsiktet inntak skal blistre legges tilbake i ytteremballasjen og oppbevares på en trygg plass. Ved utsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Drektighet og diegiving

Laboratoriestudier i rotte og kanin har ikke vist at doksisyklin har teratogen eller embryotoksisk virkning. Siden det ikke foreligger informasjon for mållartene, er bruk under drektighet likevel ikke anbefalt. Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Doksisyklin bør ikke gis sammen med andre antibiotika, spesielt baktericide legemidler som β -laktamer. Kryssresistens overfor tetrasykliner kan oppstå.

Halveringstiden til doksisyklin reduseres ved samtidig bruk av barbiturater, fenytoin eller karbamazepin. Dosejusteringer kan være nødvendig hos dyr som får antikoagulantbehandling, da tetrasykliner hemmer protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig bruk av orale absorberende- eller syrehemmende midler eller preparater som inneholder multivalente kationer bør unngås da de reduserer biotilgjengeligheten av doksisyklin.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter)

Oppkast kan forekomme hos hund ved 5 ganger anbefalt dose. Økte nivåer av ALAT, GGT, ALP og totalbilirubin ble rapportert hos hund ved 5 ganger overdose.

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler må ikke slippes ut med avløpsvann eller kastes i husholdningsavfall. Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Fylles ut nasjonalt

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Pakningsstørrelser:

2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter eller 100 x 10 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet, ta kontakt med lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen.

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 100 mg tabletter til hund og katt

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder:

Virkestoff:

Doksisyklin (som doksisyklinhyklat) 100 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Lysegule til gule, bikonvekse, runde tabletter med delestrek.

Tablettene kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund og katt.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Hund

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkopneumoni forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksisyklin.

Til behandling av ehrlichiose hos hund forårsaket av *Ehrlichia canis*.

Katt

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkopneumoni forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksisyklin.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Skal ikke brukes til dyr med sykdom forbundet med oppkast eller dysfagi (se også pkt. 4.6).

Skal ikke brukes til dyr med kjent fotosensitivitet (se også pkt. 4.6).

Skal ikke brukes til valper og kattunger før tannemaljen er ferdigutviklet.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Ehrlichia canis-infeksjon: behandling skal innledes ved første kliniske tegn. Fullstendig utrydding av patogenet oppnås ikke alltid, men behandling i 28 dager medfører vanligvis opphør av kliniske tegn og en reduksjon av bakteriemengden. En lengre behandlingstid, basert på en nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær, kan være nødvendig spesielt ved alvorlig eller kronisk ehrlichiose. Alle behandlede pasienter skal sjekkes regelmessig, selv etter klinisk kurering.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Tablettene skal gis i tilknytning til fôring for å unngå oppkast og for å redusere sannsynligheten for øsofagusirritasjon.

Veterinærpreparatet skal gis med forsiktighet til unge dyr, da tetrasykliner som gruppe kan forårsake permanent misfarging av tennene dersom de gis under tannutvikling. Humanlitteraturen indikerer imidlertid at det er mindre sannsynlig at doksysyklin forårsaker slike avvik sammenlignet med andre tetrasykliner, grunnet dets reduserte kelatdannelse med kalsium.

Bruk av veterinærpreparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på lokalt/regionalt nivå.

Bruk av veterinærpreparatet som avviker fra instruksjonene gitt i preparatomtalen kan øke prevalensen av bakterier som er resistente overfor doksysyklin og kan redusere effekten av behandling med andre tetrasykliner, på grunn av faren for kryssresistens.

Bruk av veterinærpreparatet skal være i overensstemmelse med offisielle, nasjonale og regionale anbefalinger for bruk av antimikrobielle midler.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Personer med kjent hypersensitivitet overfor doksysyklin eller andre tetrasykliner bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Personlig beskyttelsesutstyr som hansker bør brukes ved håndtering av veterinærpreparatet.

Ved hudirritasjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Utsiktet inntak, spesielt hos barn, kan forårsake bivirkninger som oppkast. For å unngå utsiktet inntak skal blistre legges tilbake i ytteremballasjen og oppbevares på en trygg plass. Ved utsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Gastrointestinale bivirkninger inkludert oppkast, kvalme, sikling, øsofagitt og diaré, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller i spontanrapporter.

Fotosensitivitet og fotodermatitt kan oppstå etter tetrasyklinbehandling, etter eksponering for kraftig sollys eller ultrafiolett lys (se også pkt. 4.3).

Bruk av tetrasyklin i tannutviklingsperioden kan medføre misfarging av tennene.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Laboratoriestudier i rotte og kanin har ikke vist at doksysyklin har teratogen eller embryotoksisk virkning. Siden det ikke foreligger informasjon for målartene, er bruk under drektighet likevel ikke anbefalt.

Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Doksysesykin bør ikke gis sammen med andre antibiotika, spesielt baktericide legemidler som β -laktamer. Kryssresistens overfor tetrasykliner kan oppstå.

Halveringstiden til doksysesykin reduseres ved samtidig bruk av barbiturater, fenytoin eller karbamazepin. Dosejusteringer kan være nødvendig hos dyr som får antikoagulantbehandling, da tetrasykliner hemmer protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig bruk av orale absorberende- eller syrehemmende midler eller preparater som inneholder multivalente kationer bør unngås da de reduserer biotilgjengeligheten av doksysesykin.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Til oral bruk.

Doseringen er 10 mg doksysesykin per kg kroppsvekt per døgn, tilsvarende 1 tablett per 10 kg kroppsvekt. For å sikre korrekt dosering skal dyrets kroppsvekt fastslås så nøyaktig som mulig for å unngå overdosering eller underdosering. For å justere doseringen kan tablettene deles i to like deler. Doseringen kan fordeles på to daglige tilførsler. Varigheten av behandlingen kan tilpasses ut fra klinisk respons, etter nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Sykdom	Doseringsregime	Varighet av behandling
Luftveisinfeksjon	10 mg/kg per døgn	5-10 dager
Ehrlichiose hos hund	10 mg/kg per døgn	28 dager

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Oppkast kan forekomme hos hund ved 5 ganger anbefalt dose. Økte nivåer av ALAT, GGT, ALP og totalbilirubin ble rapportert hos hund ved 5 ganger overdose.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tetrasykliner.

ATC vet-kode: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Doksysesykin er et bredspektret antibiotikum tilhørende tetrasyklingruppen med effekt overfor en rekke grampositive og gramnegative bakterier, inkludert både aerobe og anaerobe arter.

Doksysesykin hemmer bakterienes proteinsyntese ved binding til ribosomale 30-S-subenheter. Dette blokkerer for binding av aminoacetyl-tRNA til akseptorsetet på mRNA-ribosomkomplekset og hindrer at aminosyrer kobles sammen til voksende peptidkjeder. Doksysesykin har hovedsaklig bakteriostatisk aktivitet.

Penetrasjon av doksysesykin inn i bakteriecellene finner sted ved både aktiv transport og passiv diffusjon. Hovedmekanismen for ervervet resistens overfor antibiotika i tetrasyklingruppen omfatter aktiv effluks og ribosomal beskyttelse. En tredje mekanisme er enzymatisk nedbrytning. Genene som medierer resistens kan bæres av plasmider eller transposoner, som for eksempel, *tet(M)*, *tet(O)* og *tet(B)*, som kan finnes i både grampositive og gramnegative organismer, inkludert kliniske isolater.

Kryssresistens overfor andre tetrasykliner er vanlig men avhengig av resistensmekanismen. Som følge av høyere fettløselighet og større mulighet til å passere gjennom cellemembraner (sammenlignet med tetrasykin), beholder doksysesykin en større grad av effekt overfor mikroorganismer med ervervet resistens

overfor tetrasykliner via efflukspumper. Resistens mediert av ribosomale beskyttelsesproteiner gir imidlertid kryssresistens overfor doksosyklin.

Følgende MIC-verdier for målbakteriene ble innhentet fra 2017 til 2018 som del av pågående europeiske overvåkningsstudier:

Bakterielt patogen	Opphav (<i>antall stammer testet</i>)	MIC ₅₀ (mikrog/ml)	MIC ₉₀ (mikrog/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – luftveier (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Katt – luftveier (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – luftveier (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Katt– luftveier (77)	0,12	0,25

Antibiotikafølsomhetsdata for *Ehrlichia canis* er begrensede.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Absorpsjon

Etter oral tilførsel er biotilgjengeligheten til doksosyklin 45 % hos hund og 48 % hos katt. Maksimale konsentrasjoner på 4,5 mikrog/ml (hund) og 3,8 mikrog/ml (katt) nås innen 3 timer etter oral tilførsel, noe som støtter at doksosyklin absorberes raskt fra mage-tarmkanalen.

Distribusjon

Doksosyklin har omfattende distribusjon i organismen som følge av de fysiokjemiske egenskapene, da det har høy fettløselighet. Distribusjonsvolumet er 1,72 l/kg hos hund og 0,9 l/kg hos katt, noe som støtter at doksosyklin diffunderer fra blod til vev. Proteinbinding hos hund er rapportert å være 91,75 % ± 0,63 og 91,4 % i litteraturen. Hos katt rapporterer en publisasjon en proteinbinding på 98,35 % (+/- 0,24). Vevskonsentrasjonen, med unntak av i hud, er vanligvis høyere enn plasmanivået, inkludert i utskillende organer (lever, nyre og tarm) og lungene.

Eliminasjon

Etter én enkel tilførsel er eliminasjonshalveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timer og 5,82 timer hos henholdsvis hund og katt. Utskillelse finner sted i uendret aktiv form (90 %) via feces (ca. 75 %), via urin (ca. 25 %) og mindre enn 5 % via galleveiene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Liste over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

6.2 Relevante uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Blisterpakning (polyvinylklorid-acetylkloridkompleks og aluminiumsfolie) med 10 eller 50 tabletter pakket i en eske.

Eske inneholdende 1 blisterpakninger med 50 tabletter

Eske inneholdende 2 blisterpakninger med 10 tabletter

Eske inneholdende 5 blisterpakninger med 10 tabletter

Eske inneholdende 10 blisterpakninger med 10 tabletter

Eske inneholdende 50 blisterpakninger med 10 tabletter

Eske inneholdende 100 blisterpakninger med 10 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Fylles ut nasjonalt

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER

Fylles ut nasjonalt

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Fylles ut nasjonalt

10. OPPDATERINGSDATO

Fylles ut nasjonalt

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til 1 x 50 tabletter, 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter og 100 x 10 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 100 mg tabletter til hund og katt
doksosyklinhyklat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder:
Doksosyklin (som doksosyklinhyklat) 100 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

1 x 50 tabletter
2 x 10 tabletter
5 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter
50 x 10 tabletter
100 x 10 tabletter

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hund og katt

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Gis i munnen.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG**

10. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Fylles ut nasjonalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

Fylles ut nasjonalt

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

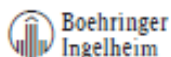
MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

Blister med 10 tabletter og 50 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 100 mg tabletter til hund og katt
doksosyklinhyklat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN



3. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG:
{Veterinærpreparatets navn} 100 mg tabletter til hund og katt

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse:

Fylles ut nasjonalt

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4, Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Frankrike

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 100 mg tabletter til hund og katt

Doksisyklinhyklat

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder:

Virkestoff:

Doksisyklin (som doksisyklinhyklat) 100 mg

Lysegule til gule, bikonvekse, runde tabletter med delestrek.

Tablettene kan deles i to like deler.

4. INDIKASJON(ER)

Hund

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert betennelse i nesegangene, halsbetennelse og lungebetennelse forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksisyklin.

Til behandling av ehrlichiose hos hund (en sykdom som overføres av flått) forårsaket av *Ehrlichia canis*.

Katt

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert betennelse i nesegangene, halsbetennelse og lungebetennelse forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksisyklin.

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Skal ikke brukes til dyr med sykdom forbundet med oppkast eller dysfagi (svelgevansker) (se også avsnittet "Bivirkninger").

Skal ikke brukes til dyr med kjent lysfølsomhet (se også avsnittet "Bivirkninger").
Skal ikke brukes til valper og kattunger før tannemaljen er ferdigutviklet.

6. BIVIRKNINGER

Gastrointestinale bivirkninger inkludert oppkast, kvalme (tegn på at dyret vil kaste opp), sikling, øsofagitt (irritasjon i spiserøret) og diaré, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller i spontanrapporter. Lysfølsomhet og fotodermatitt (irritasjon i huden) kan oppstå etter tetrasyklinbehandling, etter eksponering for kraftig sollys eller ultrafiolett lys (se også avsnittet "Kontraindikasjoner").
Bruk av tetrasyklin i tannutviklingsperioden kan medføre misfarging av tennene.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund og katt.

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Gis i munnen.

Doseringen er 10 mg doksisyklin per kg kroppsvekt per døgn, tilsvarende 1 tablett per 10 kg kroppsvekt. Doseringen kan fordeles på to daglige tilførsler. Varigheten av behandlingen kan tilpasses ut fra klinisk respons, etter nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Sykdom	Doseringsregime	Varighet av behandling
Luftveisinfeksjon	10 mg/kg per døgn	5-10 dager
Ehrlichiose hos hund	10 mg/kg per døgn	28 dager

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

For å sikre korrekt dosering skal dyrets kroppsvekt fastslås så nøyaktig som mulig for å unngå overdosering eller underdosering. For å justere doseringen kan tablettene deles i to like deler. Tablettene skal gis i tilknytning til føring for å unngå oppkast.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Til veterinæren

Ehrlichia canis-infeksjon: behandling skal innledes ved første kliniske tegn. Fullstendig utrydding av patogenet oppnås ikke alltid, men behandling i 28 dager medfører vanligvis opphør av kliniske tegn og en reduksjon av bakteriemengden. En lengre behandlingstid, basert på en nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær, kan være nødvendig spesielt ved alvorlig eller kronisk ehrlichiose. Alle behandlede pasienter skal sjekkes regelmessig, selv etter klinisk kurering.

Spesielle forholdsregler for bruk til dyr

Tablettene skal gis i tilknytning til føring for å unngå oppkast og for å redusere sannsynligheten for øsofagusirritasjon.

Veterinærpreparatet skal gis med forsiktighet til unge dyr, da tetrasykliner som gruppe kan forårsake permanent misfarging av tennene dersom de gis under tannutvikling. Humanlitteraturen indikerer imidlertid at det er mindre sannsynlig at doksisyklin forårsaker slike avvik sammenlignet med andre tetrasykliner, grunnet dets reduserte kelatdannelse med kalsium.

Til veterinæren

Bruk av veterinærpreparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på lokalt/regionalt nivå.

Bruk av veterinærpreparatet som avviker fra instruksjonene gitt i preparatomtalen kan øke prevalensen av bakterier som er resistente overfor doksisyklin og kan redusere effekten av behandling med andre tetrasykliner, på grunn av faren for kryssresistens.

Bruk av veterinærpreparatet skal være i overensstemmelse med offisielle, nasjonale og regionale anbefalinger for bruk av antimikrobielle midler.

Spesielle forholdsregler for personen som håndterer veterinærpreparatet

Personer med kjent hypersensitivitet overfor doksisyklin eller andre tetrasykliner bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Personlig beskyttelsesutstyr som hansker bør brukes ved håndtering av veterinærpreparatet.

Ved hudirritasjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Utsiktet inntak, spesielt hos barn, kan forårsake bivirkninger som kvalme. For å unngå utsiktet inntak skal blistre legges tilbake i ytteremballasjen og oppbevares på en trygg plass. Ved utsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Drektighet og diegiving

Laboratoriestudier i rotte og kanin har ikke vist at doksisyklin har teratogen eller embryotoksisk virkning.

Siden det ikke foreligger informasjon for målartene, er bruk under drektighet likevel ikke anbefalt.

Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Doksisyklin bør ikke gis sammen med andre antibiotika, spesielt baktericide legemidler som β -laktamer. Kryssresistens overfor tetrasykliner kan oppstå.

Halveringstiden til doksisyklin reduseres ved samtidig bruk av barbiturater, fenytoin eller karbamazepin. Dosejusteringer kan være nødvendig hos dyr som får antikoagulantbehandling, da tetrasykliner hemmer protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig bruk av orale absorberende- eller syrehemmende midler eller preparater som inneholder multivalente kationer bør unngås da de reduserer biotilgjengeligheten av doksosyklin.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter)

Oppkast kan forekomme hos hund ved 5 ganger anbefalt dose. Økte nivåer av ALAT, GGT, ALP og totalbilirubin ble rapportert hos hund ved 5 ganger overdose.

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler må ikke slippes ut med avløpsvann eller kastes i husholdningsavfall.

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Fylles ut nasjonalt

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Pakningsstørrelser:

1 x 50 tabletter, 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter eller 100 x 10 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet, ta kontakt med lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen.

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 250 mg tabletter til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder:

Virkestoff:

Doksisyklin (som doksisyklinhyklat) 250 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Lysegule til gule, bikonvekse, runde tabletter med delestrek.

Tablettene kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert rhinitt, tonsillitt og bronkopneumoni forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksisyklin.

Til behandling av ehrlichiose hos hund forårsaket av *Ehrlichia canis*.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til dyr med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Skal ikke brukes til dyr med sykdom forbundet med oppkast eller dysfagi (se også pkt. 4.6).

Skal ikke brukes til dyr med kjent fotosensitivitet (se også pkt. 4.6).

Skal ikke brukes til valper før tannemaljen er ferdigutviklet.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Ehrlichia canis-infeksjon: behandling skal innledes ved første kliniske tegn. Fullstendig utrydding av patogenet oppnås ikke alltid, men behandling i 28 dager medfører vanligvis opphør av kliniske tegn og en reduksjon av bakteriemengden. En lengre behandlingstid, basert på en nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær, kan være nødvendig spesielt ved alvorlig eller kronisk ehrlichiose. Alle behandlede pasienter skal sjekkes regelmessig, selv etter klinisk kurering.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Tablettene skal gis i tilknytning til føring for å unngå oppkast og for å redusere sannsynligheten for øsofagusirritasjon.

Veterinærpreparatet skal gis med forsiktighet til unge dyr, da tetrasykliner som gruppe kan forårsake permanent misfarging av tennene dersom de gis under tannutvikling. Humanlitteraturen indikerer imidlertid at det er mindre sannsynlig at doksisyklin forårsaker slike avvik sammenlignet med andre tetrasykliner, grunnet dets reduserte kelatdannelse med kalsium.

Bruk av veterinærpreparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på lokalt/regionalt nivå.

Bruk av veterinærpreparatet som avviker fra instruksjonene gitt i preparatomtalen kan øke prevalensen av bakterier som er resistente overfor doksisyklin og kan redusere effekten av behandling med andre tetrasykliner, på grunn av faren for kryssresistens.

Bruk av veterinærpreparatet skal være i overensstemmelse med offisielle, nasjonale og regionale anbefalinger for bruk av antimikrobielle midler.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Personer med kjent hypersensitivitet overfor doksisyklin eller andre tetrasykliner bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Personlig beskyttelsesutstyr som hansker bør brukes ved håndtering av veterinærpreparatet.

Ved hudirritasjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Utsiktet inntak, spesielt hos barn, kan forårsake bivirkninger som oppkast. For å unngå utsiktet inntak skal blistre legges tilbake i ytteremballasjen og oppbevares på en trygg plass. Ved utsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Gastrointestinale bivirkninger inkludert oppkast, kvalme, sikling, øsofagitt og diaré, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller i spontanrapporter.

Fotosensitivitet og fotodermatitt kan oppstå etter tetrasyklinbehandling, etter eksponering for kraftig sollys eller ultrafiolett lys (se også pkt. 4.3).

Bruk av tetrasyklin i tannutviklingsperioden kan medføre misfarging av tennene.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Laboriestudier i rotte og kanin har ikke vist at doksisyklin har teratogen eller embryotoksisk virkning.

Siden det ikke foreligger informasjon for målartene, er bruk under drektighet likevel ikke anbefalt.

Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Doksisyklin bør ikke gis sammen med andre antibiotika, spesielt baktericide legemidler som β -laktamer. Kryssresistens overfor tetrasykliner kan oppstå.

Halveringstiden til doksisyklin reduseres ved samtidig bruk av barbiturater, fenytoin eller karbamazepin. Dosejusteringer kan være nødvendig hos dyr som får antikoagulantbehandling, da tetrasykliner hemmer protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig bruk av orale absorberende- eller syrehemmende midler eller preparater som inneholder multivalente kationer bør unngås da de reduserer biotilgjengeligheten av doksisyklin.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Til oral bruk.

Doseringen er 10 mg doksisyklin per kg kroppsvekt per døgn, tilsvarende 1 tablett per 25 kg kroppsvekt. For å sikre korrekt dosering skal dyrets kroppsvekt fastslås så nøyaktig som mulig for å unngå overdosering eller underdosering. For å justere doseringen kan tablettene deles i to like deler. Doseringen kan fordeles på to daglige tilførsler. Varigheten av behandlingen kan tilpasses ut fra klinisk respons, etter nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Sykdom	Doseringsregime	Varighet av behandling
Luftveisinfeksjon	10 mg/kg per døgn	5-10 dager
Ehrlichiose hos hund	10 mg/kg per døgn	28 dager

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Oppkast kan forekomme hos hund ved 5 ganger anbefalt dose. Økte nivåer av ALAT, GGT, ALP og totalbilirubin ble rapportert hos hund ved 5 ganger overdose.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tetrasykliner.
ATC vet-kode: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Doksisyklin er et bredspektret antibiotikum tilhørende tetrasyklingruppen med effekt overfor en rekke grampositive og gramnegative bakterier, inkludert både aerobe og anaerobe arter.

Doksisyklin hemmer bakterienes proteinsyntese ved binding til ribosomale 30-S-subenheter. Dette blokkerer for binding av aminoacetyl-tRNA til akseptorsetet på mRNA-ribosomkomplekset og hindrer at aminosyrer kobles sammen til voksende peptidkjeder. Doksisyklin har hovedsaklig bakteriostatisk aktivitet.

Penetrasjon av doksisyklin inn i bakteriecellene finner sted ved både aktiv transport og passiv diffusjon. Hovedmekanismen for ervervet resistens overfor antibiotika i tetrasyklingruppen omfatter aktiv effluks og ribosomal beskyttelse. En tredje mekanisme er enzymatisk nedbrytning. Genene som medierer resistens kan bæres av plasmider eller transposoner, som for eksempel, *tet(M)*, *tet(O)* og *tet(B)*, som kan finnes i både grampositive og gramnegative organismer, inkludert kliniske isolater.

Kryssresistens overfor andre tetrasykliner er vanlig men avhengig av resistensmekanismen. Som følge av høyere fettløselighet og større mulighet til å passere gjennom cellemembraner (sammenlignet med tetrasyklin), beholder doksisyklin en større grad av effekt overfor mikroorganismer med ervervet resistens overfor tetrasykliner via efflukspumper. Resistens mediert av ribosomale beskyttelsesproteiner gir imidlertid kryssresistens overfor doksisyklin.

Følgende MIC-verdier for målbakteriene ble innhentet fra 2017 til 2018 som del av pågående europeiske overvåkningsstudier:

Bakterielt patogen	Opphav (antall stammer testet)	MIC ₅₀ (mikrog/ml)	MIC ₉₀ (mikrog/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – luftveier (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – luftveier (27)	0,12	0,25

Antibiotikafølsomhetsdata for *Ehrlichia canis* er begrensede.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Absorpsjon

Etter oral tilførsel er biotilgjengeligheten til doksysyklin 45 % hos hund. Maksimale konsentrasjoner på 4,5 mikrog/ml nås innen 3 timer etter oral tilførsel, noe som støtter at doksysyklin absorberes raskt fra mage-tarmkanalen.

Distribusjon

Doksysyklin har omfattende distribusjon i organismen som følge av de fysiokjemiske egenskapene, da det har høy fettløselighet. Distribusjonsvolumet er 1,72 l/kg hos hund, noe som støtter at doksysyklin diffunderer fra blod til vev. Proteinbinding er rapportert å være 91,75 % ± 0,63 og 91,4 % i litteraturen. Vevskonsentrasjonen, med unntak av i hud, er vanligvis høyere enn plasmanivået, inkludert i utskillende organer (lever, nyre og tarm) og lungene.

Eliminasjon

Etter én enkel tilførsel er eliminasjonshalveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timer. Utskillelse finner sted i uendret aktiv form (90 %) via feces (ca. 75 %), via urin (ca. 25 %) og mindre enn 5 % via galleveiene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Liste over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

6.2 Relevante uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Blisterpakning (polyvinylklorid-acetylkloridkompleks og aluminiumsfolie) med 10 pakket i en eske.

Eske inneholdende 1 blisterpakninger med 10 tabletter
Eske inneholdende 2 blisterpakninger med 10 tabletter
Eske inneholdende 10 blisterpakninger med 10 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Fylles ut nasjonalt

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER

Fylles ut nasjonalt

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Fylles ut nasjonalt

10. OPPDATERINGSDATO

Fylles ut nasjonalt

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til 1 x 10 tabletter, 2 x 10 tabletter og 10 x 10 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 250 mg tabletter til hund
doksosyklinhyklat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder:
Doksosyklin (som doksosyklinhyklat) 250 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

1 x 10 tabletter
2 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Måarter)

Hund

6. INDIKASJON(ER)

7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Gis i munnen.
Les pakningsvedlegget før bruk.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

10. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Fylles ut nasjonalt

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

Fylles ut nasjonalt

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

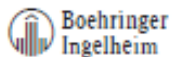
MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

Blister med 10 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 250 mg tabletter til hund
doksosyklinhyklat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN



3. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG:
{Veterinærpreparatets navn} 250 mg tabletter til hund

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse:
Fylles ut nasjonalt

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4, Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Frankrike

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

{Veterinærpreparatets navn} 250 mg tabletter til hund og katt
doksisyklinhyklat

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder:

Virkestoff:

Doksisyklin (som doksisyklinhyklat) 250 mg

Lysegule til gule, bikonvekse, runde tabletter med delestrek.
Tablettene kan deles i to like deler.

4. INDIKASJON(ER)

Til behandling av luftveisinfeksjoner, inkludert betennelse i nesegangene, halsbetennelse og lungebetennelse forårsaket av *Bordetella bronchiseptica* og *Pasteurella* spp. som er følsomme for doksisyklin.

Til behandling av ehrlichiose hos hund (en sykdom som overføres av flått) forårsaket av *Ehrlichia canis*.

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.
Skal ikke brukes til dyr med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.
Skal ikke brukes til dyr med sykdom forbundet med oppkast eller dysfagi (svelgevansker) (se også avsnittet "Bivirkninger").
Skal ikke brukes til dyr med kjent lysfølsomhet (se også avsnittet "Bivirkninger").
Skal ikke brukes til valper før tannemaljen er ferdigutviklet.

6. BIVIRKNINGER

Gastrointestinale bivirkninger inkludert oppkast, kvalme (tegn på at dyret vil kaste opp), sikling, øsofagitt (irritasjon i spiserøret) og diaré, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller i spontanrapporter. Lysfølsomhet og fotodermatitt (irritasjon i huden) kan oppstå etter tetrasyklinbehandling, etter eksponering for kraftig sollys eller ultrafiolett lys (se også avsnittet "Kontraindikasjoner").
Bruk av tetrasyklin i tannutviklingsperioden kan medføre misfarging av tennene.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund.

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Gis i munnen.

Doseringen er 10 mg doksisyklin per kg kroppsvekt per døgn, tilsvarende 1 tablett per 25 kg kroppsvekt. Doseringen kan fordeles på to daglige tilførsler. Varigheten av behandlingen kan tilpasses ut fra klinisk respons, etter nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Sykdom	Doseringsregime	Varighet av behandling
Luftveisinfeksjon	10 mg/kg per døgn	5-10 dager
Ehrlichiose hos hund	10 mg/kg per døgn	28 dager

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

For å sikre korrekt dosering skal dyrets kroppsvekt fastslås så nøyaktig som mulig for å unngå overdosering eller underdosering. For å justere doseringen kan tablettene deles i to like deler. Tablettene skal gis i tilknytning til fôring for å unngå oppkast.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar blistrene i ytteremballasjen.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Til veterinæren

Ehrlichia canis-infeksjon: behandling skal innledes ved første kliniske tegn. Fullstendig utrydding av patogenet oppnås ikke alltid, men behandling i 28 dager medfører vanligvis opphør av kliniske tegn og en reduksjon av bakteriemengden. En lengre behandlingstid, basert på en nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær, kan være nødvendig spesielt ved alvorlig eller kronisk ehrlichiose. Alle behandlede pasienter skal sjekkes regelmessig, selv etter klinisk kurer.

Spesielle forholdsregler for bruk til dyr

Tablettene skal gis i tilknytning til føring for å unngå oppkast og for å redusere sannsynligheten for øsofagusirritasjon.

Veterinærpreparatet skal gis med forsiktighet til unge dyr, da tetrasykliner som gruppe kan forårsake permanent misfarging av tennene dersom de gis under tannutvikling. Humanlitteraturen indikerer imidlertid at det er mindre sannsynlig at doksisyklin forårsaker slike avvik sammenlignet med andre tetrasykliner, grunnet dets reduserte kelatdannelse med kalsium.

Til veterinæren

Bruk av veterinærpreparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenene. Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på lokalt/regionalt nivå.

Bruk av veterinærpreparatet som avviker fra instruksjonene gitt i preparatomtalen kan øke prevalensen av bakterier som er resistente overfor doksisyklin og kan redusere effekten av behandling med andre tetrasykliner, på grunn av faren for kryssresistens.

Bruk av veterinærpreparatet skal være i overensstemmelse med offisielle, nasjonale og regionale anbefalinger for bruk av antimikrobielle midler.

Spesielle forholdsregler for personen som håndterer veterinærpreparatet

Personer med kjent hypersensitivitet overfor doksisyklin eller andre tetrasykliner bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Personlig beskyttelsesutstyr som hansker bør brukes ved håndtering av veterinærpreparatet.

Ved hudirritasjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Utsiktet inntak, spesielt hos barn, kan forårsake bivirkninger som kvalme. For å unngå utsiktet inntak skal blistre legges tilbake i ytteremballasjen og oppbevares på en trygg plass. Ved utsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Drektighet og diegiving

Laboratoriestudier i rotte og kanin har ikke vist at doksisyklin har teratogen eller embryotoksisk virkning.

Siden det ikke foreligger informasjon for målartene, er bruk under drektighet likevel ikke anbefalt.

Skal bare brukes i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Doksisyklin bør ikke gis sammen med andre antibiotika, spesielt baktericide legemidler som β -laktamer. Kryssresistens overfor tetrasykliner kan oppstå.

Halveringstiden til doksisyklin reduseres ved samtidig bruk av barbiturater, fenytoin eller karbamazepin.

Dosejusteringer kan være nødvendig hos dyr som får antikoagulantbehandling, da tetrasykliner hemmer protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig bruk av orale absorberende- eller syrehemmende midler eller preparater som inneholder multivalente kationer bør unngås da de reduserer biotilgjengeligheten av doksisyklin.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter)

Oppkast kan forekomme hos hund ved 5 ganger anbefalt dose. Økte nivåer av ALAT, GGT, ALP og totalbilirubin ble rapportert hos hund ved 5 ganger overdose.

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler må ikke slippes ut med avløpsvann eller kastes i husholdningsavfall.
Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes.
Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Fylles ut nasjonalt

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Pakningsstørrelser:

1 x 10 tabletter, 2 x 10 tabletter eller 10 x 10 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

For ytterligere opplysninger om dette veterinærpreparatet, ta kontakt med lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen.