

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktu leczniczego weterynaryjnego, gatunków zwierząt, dróg podania, podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Chorwacja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Chorwacja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doksycyklina	250 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Czechy	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Czechy	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Dania	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Dania	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Francja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Francja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Francja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doksycyklina	250 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Niemcy	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Grecja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Grecja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Grecja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doksycyklina	250 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Irlandia	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Irlandia	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Włochy	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Włochy	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Włochy	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doksycyklina	250 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Litwa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Litwa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Luksemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Luksemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Norwegia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Norwegia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Portugalia	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Portugalia	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Portugalia	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doksycyklina	250 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Rumunia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Rumunia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Rumunia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doksycyklina	250 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowacja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Słowacja	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Hiszpania	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	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Hiszpania	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	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Szwecja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Szwecja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Holandia	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Holandia	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne
Wielka Brytania (Irlandia Północna) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doksycyklina	100 mg	Tabletki	Psy	Podanie doustne
Wielka Brytania (Irlandia Północna) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doksycyklina	20 mg	Tabletki	Koty i psy	Podanie doustne

¹ Od 1 stycznia 2021 r. w przypadku Wielkiej Brytanii prawo UE ma zastosowanie wyłącznie do terytorium Irlandii Północnej w zakresie przewidzianym w Protokole w sprawie Irlandii i Irlandii Północnej.

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Ronaxan i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

1. Wprowadzenie

Produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan i nazwy produktów związanych to tabletki zawierające jako substancję czynną 20 mg, 100 mg lub 250 mg hyklanu doksycykliny. Doksycyklina jest cykliną drugiego pokolenia o szerokim spektrum działania, należącą do rodziny tetracyklin. Wykazuje ona aktywność wobec wielu gram-dodatnich i gram-ujemnych drobnoustrojów, w tym szczepów opornych na tetracykliny pierwszego pokolenia.

W dniu 12 sierpnia 2019 r. Niemcy przesłały Europejskiej Agencji Leków (Agencji) powiadomienie o procedurze arbitrażowej na mocy art. 34 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE dotyczącej produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan i nazw produktów związanych. Niemcy podniosły tę kwestię z uwagi na rozbieżności w decyzjach podejmowanych na poziomie krajowym przez państwa członkowskie UE, powodujące różnice w drukach informacyjnych dla produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan i nazw produktów związanych.

Główne obszary rozbieżności w istniejących drukach informacyjnych dotyczą gatunków docelowych, wskazań i dawkowania.

Zwrócono się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP) o wyrażenie opinii w tej sprawie oraz ujednolicenie druków informacyjnych dla produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan i nazw produktów związanych.

2. Omówienie dostępnych danych

Niniejsze powiadomienie dotyczy produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w tabletkach 20 mg, 100 mg i 250 mg.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), punkt 4.1 Docelowe gatunki zwierząt

W przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w tabletkach 20 mg wszystkie przedmiotowe produkty zostały dopuszczone do stosowania u gatunków docelowych „psy i koty”, jednak istnieją niewielkie różnice w sformułowaniu dotyczącym gatunków docelowych „psy”. W związku z tym ujednolicenie gatunku docelowego „psy i koty” uznano za dopuszczalne.

W przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w tabletkach 100 mg, w niektórych państwach członkowskich ujednolicenie do „psów i kotów” było przedłużeniem na gatunek docelowy, jakim jest kot. Ponieważ produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan został zarejestrowany do stosowania u kotów od długiego czasu bez obaw dotyczących braku skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania, jak wynika z danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ujednolicenie to również uznano za dopuszczalne.

Produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan w postaci tabletek 250 mg został dopuszczony do stosowania u psów we wszystkich produktach objętych niniejszym powiadomieniem i w związku z tym podmiot odpowiedzialny nie zaproponował żadnej zmiany, ponieważ zostało to już ujednolicone.

Punkt 4.2 ChPL Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Wskazania do stosowania w zakażeniach układu oddechowego

Proponowane wskazanie do stosowania u psów: „*Leczenie ostrych i przewlekłych zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zespołu chorób układu oddechowego u psów, w tym nieżyty nosa, zapalenia*

migdałków i zapalenia oskrzeli związanych z Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.”

Proponowane wskazanie do stosowania u kotów: „*Leczenie ostrych i przewlekłych zakażeń górnych dróg oddechowych, w tym nieżyty nosa, zapalenia migdałków i zapalenia oskrzeli związanych z Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*”

Na poparcie proponowanego wskazania do stosowania w zakażeniach układu oddechowego podmiot odpowiedzialny odniósł się do danych dotyczących minimalnego stężenia hamującego (MIC) doksycykliny dla docelowych patogenów, danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych (PK/PD), w tym nowej analizy uwzględnionej w raporcie eksperckim podmiotu odpowiedzialnego, oraz danych klinicznych przedstawionych we wstępnych wnioskach o dopuszczenie do obrotu i w opublikowanej literaturze.

Dane na temat wrażliwości uzyskano z programów nadzoru we Francji (raporty Resapath)², w Niemczech (raporty BVL)³ oraz z badania Compath II (Morrissey, *et al*, 2016⁴) i III przeprowadzonego przez grupę Centre Européen d'Études pour la Santé Animale (CEESA), w tym z danych z maksymalnie 12 krajów europejskich. Te ostatnie dane uznano za najistotniejsze, ponieważ zawierały rozkład MIC z kilku krajów.

Nie ustalono klinicznych wartości granicznych dla *Pasteurella* spp. i *Bordetella bronchiseptica* u kotów i psów, ale w porównaniu z wstępnymi epidemiologicznymi wartościami granicznymi wynoszącymi 1 µg/ml dla doksycykliny dla *Pasteurella multocida* oraz epidemiologicznymi wartościami granicznymi wynoszącymi 1 µg/ml dla tetracykliny dla *Bordetella bronchiseptica* dostępnymi z Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów, przedstawione wartości MIC dla izolatów pochodzących od psów i kotów z chorobami układu oddechowego zebranych w ciągu ostatnich 5 lat były reprezentatywne dla populacji typu dzikiego (MIC₉₀ zwykle ≤0,25 µg/ml dla *Pasteurella* spp. i *P. multocida* oraz ≤1 µg/ml dla *Bordetella bronchiseptica*). Nie odnotowano również znaczących tendencji w zakresie zmniejszonej wrażliwości w miarę upływu czasu na podstawie porównań danych dotyczących MIC z Compath II (dane z lat 2013–2014) i Compath III (dane z lat 2017–2018), rocznych sprawozdań Resapath z lat 2013–2018² oraz sprawozdań BVL z lat 2006/2007–2018.

Zgodnie z nową analizą PK/PD przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny, zalecana dawka pozwoliłaby na leczenie docelowych bakterii wykazujących MIC <0,03 µg/ml u kotów i <0,125 µg/ml u psów. Przy zastosowaniu tych wartości granicznych skuteczność leczenia byłaby jedynie częściowa w stosunku do docelowych patogenów u psów (68% *B. bronchiseptica* i 82% *Pasteurella* spp. od psów z zakażeniami układu oddechowego wykazywało MIC <0,125 µg/ml w danych Compath III) i nie byłaby potwierdzona u kotów (żaden izolat *Pasteurella* spp. od kotów z zakażeniami układu oddechowego nie wykazywał MIC <0,03 µg/ml w danych Compath III). Uznano, że budzi to pewne obawy, ale uznano również, że mogą istnieć pewne specyficzne cechy dróg oddechowych, których nie uwzględniono w

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.

analizie PK/PD, takie jak potencjalnie wyższe stężenia leku w płynie nabłonkowym, ponieważ jest on wskazany w przypadku tygocykliny reprezentatywnej dla tetracyklin u ludzi (Rodvold, *et al* 2017)⁵.

Badania kliniczne przeprowadzone dla produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w ramach wstępnych wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, które mają znaczenie dla wskazania dotyczącego stosowania w chorobach układu oddechowego, obejmowały 14 niekontrolowanych badań przeprowadzonych w latach 1984 i 1985, obejmujących 31 psów i 101 kotów leczonych ambulatoryjnie w ramach praktyki różnych specjalistycznych lekarzy klinicystów lub w Krajowych Szkołach Weterynaryjnych w Nantes i Toulouse, a także jedno badanie porównawcze, w którym koty i psy były leczone produktem leczniczym weterynaryjnego Ronaxan lub amoksycyliną. Zwierzętom podawano dawkę dobową 10 mg na kg masy ciała (mc.) przez okres od 3 do 30 dni. Odnotowano ogólny wskaźnik wyleczenia na poziomie 85%, przy czym odnotowano wyraźną poprawę w przypadku niepowodzenia leczenia na poziomie 13% i 2%. Jednakże poparcie dla skuteczności uzyskane w tych badaniach uznano za ograniczone ze względu na niedociągnięcia w projekcie badania (brak grupy kontrolnej, niewystarczająco opisane włączenie/wyłączenie badanych zwierząt i punkty końcowe skuteczności, brak diagnozy bakteriologicznej i niejednolity czas trwania leczenia).

Podmiot odpowiedzialny odniósł się również do opublikowanej literatury^{6,7,8,9,10,11}. Żadne z sześciu przytoczonych odniesień nie zawierało danych dotyczących skuteczności klinicznej, które uznano za istotne dla proponowanego wskazania. Uznano jednak, że przedstawione piśmiennictwo potwierdza zasadność stosowania tetracyklin w leczeniu chorób układu oddechowego u psów i kotów. Zostało to również potwierdzone przez międzynarodowe towarzystwo chorób zakaźnych u zwierząt domowych (ISCAID), które zaleca stosowanie doksycykliny (w proponowanej dawce 10 mg na kg masy ciała) w leczeniu pierwszego rzutu ostrego i przewlekłego bakteryjnego zakażenia górnych dróg oddechowych u kotów i psów (Lappin *et al.* 2017)¹².

Chociaż przedstawione dane dotyczące skuteczności uznano za ograniczone, CVMP uznał, że w kontekście art. 34 wskazanie może zostać utrzymane na podstawie dobrze ustalonego stosowania i przy braku przesłanek o ryzyku, jak np. nowych danych wynikających z monitorowania bezpieczeństwa leku, dotyczących podejrzanego braku oczekiwanej skuteczności. Na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w okresie od dnia 1 stycznia 1999 r. do dnia 31 października 2020 r. produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan został dopuszczony do stosowania w leczeniu zakażeń układu oddechowego u kotów i psów we wszystkich państwach członkowskich, w których produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan został dopuszczony do obrotu, a ogólny wskaźnik podejrzanego braku oczekiwanej skuteczności wynosił 0,02 na 10 000 leczonych zwierząt. Ponadto uznano, że doksycyklina w proponowanej dawce jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu zakażeń dróg oddechowych u psów i kotów zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwbakteryjnych (Lappin *et al.* 2017)¹². Na tej podstawie stwierdzono, że można zaakceptować wskazanie do stosowania w leczeniu zakażeń układu oddechowego u obu docelowych gatunków zwierząt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ujednolicone wskazanie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny nie zostało jednak uznane za w pełni odpowiednie z uwagi na następujące czynniki:

W żadnej z zatwierdzonych na szczepku krajowym ChPL nie zawarto wskazania do stosowania w zakażeniach układu oddechowego u psów (CIRDC) ani zapalenia oskrzeli. Uzupełnienia te nie mogły zostać przyjęte, ponieważ celem powiadomienia na mocy art. 34 jest ujednolicenie różnic między drukami informacyjnymi dla produktów w różnych państwach członkowskich, a zatem nie jest możliwe dodanie nowych wskazań, które nie były wcześniej zatwierdzone w żadnym państwie członkowskim.

Proponowane ujednolicone wskazanie obejmuje ostre i przewlekłe zakażenia górnych dróg oddechowych. Ponieważ w większości ChPL zatwierdzonych w drodze procedur krajowych nie dokonano rozróżnienia pomiędzy zakażeniami ostrymi i przewlekłymi, propozycja rozszerzenia wskazania w celu szczegółowej identyfikacji ostrych i przewlekłych zakażeń układu oddechowego nie została uznana za właściwą.

Biorąc pod uwagę, że zaproponowano wskazania przeciw *Pasteurella* spp., nie uznano za konieczne oddzielnego wskazania przeciw *P. multocida*.

Sugerowaną eliminację zakażeń dolnych dróg oddechowych uznano za wątpliwą, ponieważ leczenie przeciwbakteryjne zakażeń układu oddechowego jest często wskazane tylko wtedy, gdy zakażenie dotyczy dolnych dróg oddechowych.

W związku z powyższym CVMP uzgodnił w ujednoliconej ChPL następujące wskazanie dla obu docelowych gatunków zwierząt: „*Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym nieżyty nosa, zapalenia migdałków i oskrzeli wywołanego przez Bordetella bronchiseptica i Pasteurella spp. wrażliwe na doksycyklinę.*”

Wskazania do stosowania w zakażeniach skóry

Proponowane wskazanie do stosowania u psów: „*Leczenie ostrych i podostrych powierzchniowych zakażeń skóry, w tym ropnego zapalenia skóry związanego ze Staphylococcus spp.*”

Proponowane wskazanie do stosowania u kotów: „*Leczenie ostrych i podostrych powierzchniowych zakażeń skóry, w tym ropnego zapalenia skóry związanego z Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp.*”.

Na poparcie proponowanych wskazań do stosowania w zakażeniach skóry podmiot odpowiedzialny odniósł się do danych MIC dotyczących doksycykliny dla docelowych patogenów, danych PK/PD i danych klinicznych przedstawionych we wstępnych wnioskach o dopuszczenie do obrotu i w opublikowanej literaturze.

Dane na temat wrażliwości przedstawiono głównie z badania Compath III przeprowadzonego przez grupę CEESA, w tym dane z maksymalnie 12 państw europejskich, a także z francuskich programów nadzoru (sprawozdania Resapath za lata 2013–2018)².

W przypadku gronkowców u psów Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił następujące wartości graniczne dla doksycykliny w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich wywołanych przez *Staphylococcus pseudintermedius*: ≤0,125 µg/ml dla podatnych, 0,25 dla pośrednich i ≥0,5 dla opornych. Na podstawie tych wartości granicznych 40,5% izolatów z grupy *S. intermedius* przedstawionych w badaniu Compath III (n=440) uznano za oporne. Wysoki poziom oporności został również potwierdzony przez opublikowane dane z Francji (Ganiere *et al.* 2005)¹³ i

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.

Danii (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴ wskazujące na odsetek oporności *S. pseudintermedius* u psów wynoszący odpowiednio 46% (całkowita n=50) i około 40% (całkowita n=93) (dane z izolatów zebranych w latach 2002–2012). Według danych z badania Resapath dla *S. pseudintermedius* z zakażeń skóry i tkanek miękkich u psów odsetek szczepów sklasyfikowanych jako wrażliwe zmniejszył się z 90% (n=58) w 2017 r. do 60% (n=62) w 2018 r.

W przypadku kotów wartości MIC dla *P. multocida* i *Pasteurella* spp. w odniesieniu do zakażeń skóry były podobne do tych zgłaszanych w odniesieniu do zakażeń dróg oddechowych (MIC₅₀=0,12 µg/ml i MIC₉₀=0,25 µg/ml). Zgłoszone wartości MIC₅₀ i MIC₉₀ dla gronkowców wynosiły 0,06 µg/ml i 0,5 µg/ml dla *S. aureus* (n=48), 0,06 µg/ml i 0,25 µg/ml dla *S. felis* (n=33) i dla gronkowców koagulazo-ujemnych (n=44) oraz 0,06 µg/ml i 4 µg/ml dla grupy *S. intermedius* (n=24). Nie ma dostępnych wartości granicznych dla kotów, ale na podstawie dostarczonej analizy PK/PD zalecane dawkowanie umożliwiłoby leczenie docelowych bakterii przy MIC <0,03 µg/ml u kotów. Przy zastosowaniu tej wartości granicznej nie potwierdzono skuteczności leczenia u kotów.

Badania kliniczne przeprowadzone dla produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w ramach wstępnych wniosków o dopuszczenie do obrotu obejmowały 43 psy leczone z powodu piodermii lub pseudopiodermii oraz 22 psy i 10 kotów leczonych z powodu ropni, przetok lub zakażonych ran. Czas trwania leczenia wynosił od 5 do 20 dni. Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 56% w przypadku piodermii i 69% w przypadku ropni, przetok lub zakażonych ran. Poparcie skuteczności dla proponowanych wskazań uzyskane w tych badaniach uznano za bardzo ograniczone ze względu na niedociągnięcia w projekcie badania (brak grupy kontrolnej, niewystarczająco opisane włączenie/wyłączenie badanych zwierząt i punkty końcowe skuteczności, brak diagnozy bakteriologicznej i niejednolity czas trwania leczenia). Ponadto do badania nie włączono kotów z piodermią, a odsetek odpowiedzi na leczenie piodermii psów uznano za niski.

Podmiot odpowiedzialny odniósł się również do opublikowanej literatury, ale żadne z czterech przytoczonych odniesień nie zawierało danych dotyczących skuteczności klinicznej istotnych dla proponowanego wskazania. Zauważono również, że wytyczne ISCAID dotyczące powierzchniowego bakteryjnego zapalenia mieszków włosowych u psów (Hillier *et al* 2014)¹⁵ nie zalecają doksycykliny jako leczenia pierwszego rzutu, lecz jako opcji leczenia drugiego rzutu. Ponadto zalecany w powyższych wytycznych czas trwania leczenia powierzchniowej piodermii u psów jest znacznie dłuższy niż czas zatwierdzony dla produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w przypadku zakażeń skóry (tj. 21 dni w porównaniu z 5–10 dni).

Produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan nie został dopuszczony do stosowania w leczeniu zakażeń skóry w większości państw członkowskich, w których produkt został dopuszczony do obrotu. W przypadku psów dane dotyczące wrażliwości wykazały, że oporność na doksycyklinę u głównego patogenu docelowego występuje często (40,5% w grupie *S. pseudintermedius*) i jest powszechna w Europie. Brakowało danych klinicznych na poparcie skuteczności dla proponowanego wskazania do stosowania, a ponadto nie było pewności, czy dopuszczony okres leczenia będzie wystarczający. W przypadku kotów proponowane wskazanie dotyczące skóry nie zostało poparte przedstawionymi danymi PK/PD i brakowało danych klinicznych istotnych dla proponowanego wskazania. Uznano, że skuteczność produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w proponowanym schemacie dawkowania w proponowanym wskazaniu u psów i kotów nie została odpowiednio poparta, co uznano za szczególnie istotne w przypadku środka przeciwdrobnoustrojowego ze względu na ryzyko rozwoju

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

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

oporności. Na tej podstawie CVMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla proponowanych wskazań do stosowania u psów i kotów jest ujemny i wskazania te należy pominąć.

Wskazanie do stosowania w przypadku erlichiozy

W wielu państwach członkowskich dopuszczono do obrotu leczenie choroby przenoszonej przez wektory wywołanej przez *Ehrlichia canis*, a zatwierdzenie opierało się na danych z piśmiennictwa.

Na poparcie wskazania do leczenia choroby przenoszonej przez wektory wywołanej przez *E. canis* u psów podmiot odpowiedzialny odniósł się do danych dotyczących skuteczności z opublikowanej literatury, w tym zarówno zakażeń eksperymentalnych, jak i naturalnych. Osiem zgłoszeń dotyczyło psów zakażonych *E. canis* w celach eksperymentalnych^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Wielkości grup były na ogół niewielkie, a harmonogramy leczenia różniły się w poszczególnych badaniach. Tylko w dwóch z tych zgłoszeń zastosowano proponowane dawkowanie w leczeniu doksycykliną. W tych dwóch badaniach wyleczono odpowiednio 8 z 10 psów i 4 z 5 psów (co zostało potwierdzone analizą negatywnej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR)). W pozostałych badaniach doksycyklinę podawano w mniejszych dawkach lub w dwóch dawkach podzielonych, lub przez krótszy czas leczenia. Do tych badań eksperymentalnych nie włączono żadnych grup kontrolnych.

Ze względu na niedociągnięcia w projekcie badania i jego sprawozdawczości uznano, że badania doświadczalne stanowią wsparcie jedynie dla proponowanego wskazania do leczenia choroby przenoszonej przez wektory wywołanej przez *E. canis* u psów. Niemniej jednak wydaje się, że u psów z klinicznymi objawami monocytycznej erlichiozy psów (CME) w tych badaniach eksperymentalnych nastąpiła poprawa kliniczna w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia doksycykliną.

Przedstawiono cztery sprawozdania z badań z udziałem naturalnie zakażonych psów. W jednym z tych badań (Breitschwerdt *i in.*) (1998b)²⁴) wydaje się, że leczenie doksycykliną wyleczyło cztery psy zakażone *E. canis* (co zostało zweryfikowane przez ujemny wynik badania PCR). Jednak u jednego psa wynik PCR po 6 miesiącach był ponownie dodatni i nie można było wykluczyć ponownego zakażenia. Wydaje się, że psy w tym badaniu reagują klinicznie na leczenie.

W innym badaniu (Sainz *et al.* (2000)²⁵) dokonano rozpoznania na podstawie badań serologicznych, które uznano za niedociągnięcie tego badania, ponieważ PCR nie potwierdziło rozpoznania, a *Ehrlichia* spp. wykazują reaktywność krzyżową podczas badań serologicznych, a zatem nie można wykluczyć zakażenia innymi gatunkami niż *E. canis*. 32 z 93 psów było leczonych doksycykliną w proponowanej dawce. U psów z nieswoistymi objawami poprawa nastąpiła zwykle w krótkim czasie (tj. 1–2 dni), a liczba płytek krwi powróciła do normy. Nie przedstawiono danych dotyczących klirensu *E. canis*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trzecie badanie (Van der Krogt (2010)²⁶ obejmowało 50 psów z podejrzeniem zakażenia *E. canis* z wyspy Curaçao. Rozpoznanie przeprowadzono na podstawie objawów klinicznych, hematologii i/lub szybkiego testu na obecność przeciwciał immunoglobulin G. Nie we wszystkich uwzględnionych przypadkach potwierdzono zatem faktyczne występowanie zakażenia *E. canis*. Psy leczono doksycykliną (5–10 mg na kg masy ciała na dobę) przez okres od jednego do trzech tygodni. Z tego badania nie można było wyciągnąć jednoznacznych wniosków ze względu na brak precyzji w diagnostyce i długości leczenia w stosunku do wyników (bardzo niewiele psów było dostępnych do dalszych analiz).

Czwarte badanie (Villaescusa *et al.*) (2015)²⁷ obejmowało 20 psów z CME, naturalnie zakażonych *E. canis*. Rozpoznanie opierało się na objawach klinicznych i serologii lub PCR. Psy leczono zgodnie z proponowanym dawkowaniem i większość leczonych psów została wyleczona klinicznie.

Ogólnie rzecz biorąc, dane pochodzące z literatury cytowane przez podmiot odpowiedzialny potwierdzają w ograniczonym stopniu proponowane wskazanie dla *E. canis* u psów. Brakowało odpowiednich danych dotyczących wrażliwości i nie były dostępne żadne kontrolowane badania kliniczne na poparcie tego wskazania. Dostępnych było kilka przypadków, które wydawały się wskazywać na poprawę kliniczną u psów z ostrą lub subkliniczną postacią CME leczonych doksycykliną w proponowanej dawce. CVMP potwierdził jednak, że produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan jest wskazany do leczenia zakażeń *E. canis* w kilku państwach członkowskich i nie ma żadnych zastrzeżeń co do zgłoszonego braku skuteczności. W związku z tym CVMP uznał, że wskazanie do leczenia erlichiozy psów wywołanej przez *Ehrlichia canis* u psów jest dopuszczalne w ujednoliconej ChPL.

Na poparcie wskazania do leczenia choroby przenoszonej przez wektory wywołanej przez *E. canis* u kotów podmiot odpowiedzialny odniósł się do danych dotyczących skuteczności z opublikowanej literatury, obejmujących siedem sprawozdań^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Trzy ze sprawozdań dotyczyły studiów przypadków lub małych serii przypadków z udziałem kotów z erlichiozą granulocytową wywołaną przez *Anaplasma fagocytophilum* i dlatego nie uznano ich za istotne. Dwa ze sprawozdań były dokumentami przeglądowymi i nie zawierały żadnych zastrzeżonych danych. Dwa sprawozdania popierały proponowane wskazanie.

W publikacji Beaufils (1999)²⁸ opisano badanie obejmujące 11 kotów z objawami klinicznymi i dodatnią serologią na obecność *E. canis*. Siedem kotów leczono z zastosowaniem doksycykliny. Po kilku dniach leczenia koty zostały wyleczone klinicznie. Wiadomo, że przeciwciała infekcji riketsji mogą być wykrywane metodą immunofluorescencji i za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA), ale *E. canis* może reagować krzyżowo z innymi gatunkami *Ehrlichia*. Metody PCR nie zastosowano do potwierdzenia przypadków w tym badaniu, co uznano za niedociągnięcie.

W publikacji Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ włączono 3 koty naturalnie zakażone *E. canis* (szczepy ze Stanów Zjednoczonych) i leczone doksycykliną. U wszystkich kotów wynik badania na obecność swoistych przeciwciał przeciw *E. canis* był negatywny, ale PCR potwierdziło zakażenie organizmem

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

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

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

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

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

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

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

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

podobnym do *E. canis*. Koty leczono doksycykliną w większych dawkach niż obecnie proponowane. Wszystkie koty otrzymywały jednocześnie inne leki, w tym prednizolon, które mogą wpływać na wyniki badań. U kotów nastąpiła poprawa kliniczna w ciągu kilku dni po rozpoczęciu leczenia.

Dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny zawierały bardzo ograniczone poparcie dla proponowanego wskazania do leczenia zakażenia *E. canis* u kotów. Dane farmakokinetyczne ani odpowiednie dane farmakodynamiczne nie były dostępne na poparcie dawki i skuteczności, nie było także dostępnych kontrolowanych badań klinicznych na poparcie wskazania, które opierały się na bardzo niewielu zgłoszeniach przypadków. Dane w jednym tylko raporcie, obejmującym 11 kotów, pochodzą z Europy, a diagnozy w tych przypadkach dokonano jedynie na podstawie badań serologicznych, a zatem nie można wykluczyć reakcji krzyżowej z innymi *Ehrlichia* spp. Wyleczenie bakteriologiczne po leczeniu jest niepewne, ale prawdopodobnie nie jest całkowite u wszystkich leczonych kotów. Z uwagi na te braki CVMP uznał, że należy pominąć wskazanie dotyczące erlichiozy u kotów.

Punkt 4.3 ChPL Przeciwwskazania

Podmiot odpowiedzialny zaproponował wykaz przeciwwskazań (nadwrażliwość, niewydolność nerek lub wątroby, choroby związane z wymiotami lub dysfagią, nadwrażliwość na światło, stosowanie u szczeniąt i kociąt przed utworzeniem się szkliwa zębów), które zostały uwzględnione w zatwierdzonych ChPL. CVMP uznał wykaz przeciwwskazań za dopuszczalny z niewielkimi zmianami, zgodnie z najnowszym szablonem QRD.

Punkt 4.4 ChPL Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Podmiot odpowiedzialny zaproponował w ujednoliconej ChPL specjalne ostrzeżenie dotyczące zaleceń w sprawie leczenia *E. canis*, w tym stwierdzenie dotyczące konieczności leczenia ciężkiej lub przewlekłej erlichiozy przez okres dłuższy niż 28 dni. Tekst pochodzi z różnych punktów wcześniej zatwierdzonych ChPL i CVMP zaakceptował go z niewielkimi zmianami.

Punkt 4.5 ChPL Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Zalecenie dotyczące podawania tabletek wraz z pokarmem w celu uniknięcia wymiotów, zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny, zostało uznane za dopuszczalne i już zawarte w ChPL w większości państw członkowskich.

Za dopuszczalne uznano twierdzenie, że stosowanie tetracyklin w okresie rozwoju zębów może powodować przebarwienie zębów.

Ostrzeżenia dotyczące oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe wprowadzono zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych CVMP dotyczących ChPL dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje przeciwdrobnoustrojowe (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Tekst zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny dla „*Szczególne środki ostrożności muszą być podjęte przez osoby podające weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom*” został zweryfikowany zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi bezpieczeństwa użytkowników weterynaryjnych produktów leczniczych i najnowszym szablonem QRD i rozszerzony tak, aby zawierał również informacje na temat ryzyka krzyżowego uczulenia oraz informacje na temat potencjalnych działań niepożądanych związanych z przypadkowym połknięciem.

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

Punkt 4.6 ChPL Działania niepożądane (częstość i stopień zagrożenia)

Uwzględniono istotne działania niepożądane wymienione w ChPL zatwierdzonych w drodze procedur krajowych. Na podstawie danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu uznano, że występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego jest „bardzo rzadkie”. Wobec braku danych z wiarygodnych badań klinicznych CVMP uznał, że z uwagi na powszechne stosowanie produktu leczniczego od czasu jego dopuszczenia, dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prawdopodobnie bardziej reprezentatywne.

Punkt 4.7 ChPL Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Podmiot odpowiedzialny zaproponował, że nie zaleca stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w okresie ciąży i zgodnie z wcześniej zatwierdzonymi ChPL, a CVMP poparł tę propozycję.

Punkt 4.8 ChPL Interakcje

W odniesieniu do interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi, oprócz barbituranów i fenytoiny zasugerowano również włączenie karbamazepiny. Ponadto zauważono, że w niektórych państwach członkowskich w ChPL zamieszczono ostrzeżenie, że doksycyklina może nasilać działanie środków przeciwzakrzepowych, ponieważ tetracykliny obniżają aktywność protrombiny w osoczu. Dodatkowo zasugerowano dodanie ogólnego stwierdzenia, że kationy wielowartościowe (takie jak wapń, magnez, aluminium i żelazo) zmniejszają wchłanianie doksycykliny, jak stwierdzono w ChPL w kilku państwach członkowskich.

Chociaż nie dostarczono literatury naukowej w celu uzasadnienia proponowanych sformułowań wymienionych powyżej, opisane interakcje są dobrze znane w praktyce weterynaryjnej. W związku z tym CVMP zaproponował zachowanie tych informacji w ujednoliconej ChPL.

Punkt 4.9 ChPL Dawkowanie i droga podawania

W odniesieniu do schematu dawkowania we wszystkich wskazaniach zaproponowano dawkę 10 mg na kg masy ciała na dobę dla psów i kotów. Proponowane okresy leczenia wynosiły 7 dni dla ostrych zakażeń układu oddechowego, 10 dni dla przewlekłych zakażeń układu oddechowego, 21 dni dla zakażeń skóry i 28 dni dla erlichiozy.

Na poparcie proponowanej dawki podmiot odpowiedzialny odniósł się do właściwości farmakokinetycznych/farmakodynamicznych doksycykliny przedstawionych we wstępnych wnioskach o dopuszczenie do obrotu, nowej analizie PK/PD oraz opublikowanej literaturze.

Nowa analiza PK/PD przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny na podstawie dawki 10 mg na kg masy ciała na dobę wykazała, że MIC dla psów wynoszący 0,125 µg/ml i 0,03 µg/ml dla kotów daje prawdopodobieństwo osiągnięcia celu na poziomie co najmniej 90%.

W przypadku psów analiza PK/PD dostarczyła pewnych danych potwierdzających skuteczność dawki 10 mg na kg m.c., chociaż istniały wskazania, że wyższa dawka może być bardziej wskazana, ponieważ wartość graniczna 0,125 µg/ml nie objęła całej populacji typu dzikiego w odniesieniu do docelowych patogenów. Zauważono jednak, że dotyczy to również wyższej dawki 20 mg na kg masy ciała dopuszczonej w dwóch państwach członkowskich. W przypadku kotów analiza PK/PD nie potwierdziła dawki 10 mg na kg masy ciała ze względu na większe wiązanie z białkami u kotów w porównaniu z psami. Ponadto, przy wyższej dawce wynoszącej 20 mg na kg masy ciała, u większości patogenów docelowych wartości MIC przekraczają wartość graniczną PK/PD (0,06 µg/ml dla dawki 20 mg/kg).

Wstępne wnioski o dopuszczenie do obrotu nie zawierały badań klinicznych dotyczących charakterystyki dawki. W pierwotnych badaniach klinicznych stosowano dawkę 10 mg na kg masy ciała dziennie w leczeniu zakażeń dróg oddechowych i skóry, ale z badań tych nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności ze względu na braki w projekcie badania. Pewne

poparcie dla dawki 10 mg na kg masy ciała na dobę można jednak uzyskać w serii przypadków przedstawionych w celu potwierdzenia skuteczności przeciwko elichiozie psów. Ponadto zauważono również, że w międzynarodowych wytycznych opartych na konsensusie dotyczących leczenia zakażeń układu oddechowego (Lappin *et al.*, 2017)¹² zalecana jest dawka 10 mg na kg masy ciała na dobę.

Podsumowując, analiza PK/PD dostarczyła pewnego poparcia dla dawki 10 mg na kg masy ciała na dobę u psów, ale nie u kotów. Zwiększenie dawki do 20 mg na kg masy ciała nie zwiększyłoby znacząco odsetka izolatów bakterii uznawanych za „wrażliwe” na doksycyklinę dla psów i kotów i istniałoby ryzyko, że zwiększona dawka może prowadzić do zmniejszonej tolerancji produktu na przewód pokarmowy (Savadelis *et al.*, 2018)³⁵. Na tej podstawie oraz z uwagi na fakt, że dawka 10 mg na kg masy ciała na dobę została zatwierdzona w większości państw członkowskich, w których była stosowana od wielu lat u psów i kotów, bez żadnych zastrzeżeń dotyczących zgłoszeń braku skuteczności, CVMP uznał, że można zaakceptować dawkę 10 mg na kg masy ciała w leczeniu zakażeń układu oddechowego u psów i kotów oraz erlichiozy u psów.

W odniesieniu do czasu trwania leczenia uznano, że nie należy rozszerzać wskazań dotyczących dróg oddechowych, aby wyraźnie identyfikować ostre i przewlekłe zakażenia dróg oddechowych, i w związku z tym CVMP stwierdził, że nie akceptuje się odrębnych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku ostrych i przewlekłych zakażeń. Na podstawie aktualnie zatwierdzonych okresów leczenia CVMP uznał, że okres leczenia zakażeń układu oddechowego u psów i kotów należy określić jako 5–10 dni. Taki czas trwania leczenia umożliwiłby również przeprowadzenie oceny klinicznej przez lekarza weterynarii, bez określania dłuższego czasu trwania leczenia, który mógłby nie być wymagany.

W przypadku zakażeń skóry podmiot odpowiedzialny zaproponował 21-dniowy okres leczenia, odnosząc się do zaleceń ISCAID (Hillier *et al.* 2014)¹⁵. Był to nowy okres leczenia nieuwzględniony w żadnej z obecnie zatwierdzonych ChPL i dlatego nie mógł zostać przyjęty w ramach tej procedury. CVMP stwierdził jednak, że stosunek korzyści do ryzyka we wskazaniu dotyczącym zakażeń skóry u kotów i psów jest ujemny i należy pominąć wszelkie odniesienia do tego wskazania w drukach informacyjnych.

W przypadku leczenia *E. canis* u psów proponowany okres leczenia wynoszący 28 dni, zatwierdzony wcześniej w kilku państwach członkowskich, został uznany przez CVMP za akceptowalny. Chociaż w przedstawionych danych klinicznych można było stwierdzić braki, CVMP uznał, że na podstawie przedstawionych badań można uzyskać rozsądne poparcie dla tego okresu leczenia.

Punkt 4.10 ChPL Przedawkowanie

Proponowany przez podmiot odpowiedzialny tekst punktu 4.10 ChPL w ujednoliconej ChPL dla produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w tabletkach został połączony z ChPL we wszystkich państwach członkowskich, w których produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan jest dopuszczony do obrotu. Dane pochodzą z badań dotyczących bezpieczeństwa docelowych zwierząt, uwzględnionych w pierwotnych wnioskach o dopuszczenie do obrotu. CVMP uznał treść za dopuszczalną z niewielkimi zmianami.

Punkt 5.1 ChPL Właściwości farmakodynamiczne

Proponowany tekst tego punktu został zaktualizowany zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi ChPL dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje przeciwdrobnoustrojowe (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Zawarto odpowiednie informacje dotyczące genetyki molekularnej uzyskanych danych na temat oporności i wrażliwości dla docelowych bakterii. CVMP stwierdził, że proponowany tekst jest do przyjęcia z poprawkami (tj. dodanie informacji o tym, kiedy zebrano dane dotyczące wrażliwości, usunięcie danych dotyczących wrażliwości w odniesieniu do

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.

docelowych patogenów, które nie są już zawarte we wskazaniach, usunięcie oświadczenia, że nie wykryto współistniejącej oporności, oraz usunięcie odniesienia do wartości granicznych PK/PD, ponieważ informacje te zostały uznane za trudne do interpretacji przez lekarza przepisującego lek).

Punkt 5.2 ChPL Farmakokinetyka

CVMP uznał, że proponowany przez podmiot odpowiedzialny tekst tego punktu dotyczący wchłaniania, dystrybucji i eliminacji jest dopuszczalny ze zmianami.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadza się w kontekście art. 34 dyrektywy 2001/82/WE, który ma na celu ujednolicenie na obszarze UE warunków dopuszczenia do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan i nazw produktów związanych. Procedura prowadzi do pełnego ujednolicenia druków informacyjnych. Ocena ta jest skoncentrowana na kwestiach związanych z ujednoliceniem, które mogą zmienić stosunek korzyści do ryzyka.

Produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan to tabletki zawierające jako substancję czynną 20 mg, 100 mg lub 250 mg hyklanu doksycykliny. Doksycyklina należy do rodziny tetracyklin i wykazuje aktywność przeciwko wielu bakteriom gram-dodatnim i gram-ujemnym.

Ocena korzyści

Na podstawie przedłożonych danych podtrzymane mogą być następujące wskazania do stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan:

Psy:

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym nieżytu nosa, zapalenia migdałków i oskrzeli wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

Leczenie erlichiozy psów wywołanej przez *Ehrlichia canis*.

Koty:

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym nieżytu nosa, zapalenia migdałków i oskrzeli wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* i *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

Na poparcie wskazania do leczenia zakażeń układu oddechowego podmiot odpowiedzialny przedstawił połączenie danych dotyczących wrażliwości *in vitro*, danych farmakokinetycznych, podejścia opartego na modelowaniu PK/PD, danych dotyczących skuteczności klinicznej pochodzących ze wstępnego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan i uzasadnień z literatury.

Wskazanie do leczenia erlichiozy u psów zostało poparte opublikowanymi danymi dotyczącymi skuteczności.

Schemat dawkowania został poparty podejściem PK/PD, w tym aktualnymi danymi dotyczącymi wrażliwości docelowych bakterii i/lub uzasadnieniami z literatury.

Ocena ryzyka

Zalecane schematy dawkowania nie zostały zwiększone ponad to, co zostało już zatwierdzone, a wskazania nie zostały rozszerzone na te, które zostały już zatwierdzone. W związku z tym ocena bezpieczeństwa docelowych zwierząt, ryzyka dla środowiska i bezpieczeństwa użytkowników nie wykazała nowych problemów.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

Ujednolicone druki informacyjne dotyczące produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan zawierają informacje niezbędne do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu u docelowych gatunków zwierząt.

Ostrzeżenia i środki ostrożności zaproponowane w drukach informacyjnych uznaje się za odpowiednie do zapewnienia bezpieczeństwa stosowania produktu u docelowych zwierząt i przez użytkowników.

Środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt zostały uzupełnione w celu uwzględnienia obecnych zaleceń dotyczących środków ostrożności w odniesieniu do ryzyka związanego z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe. Ponadto informacje dotyczące danych na temat oporności i wrażliwości dla bakterii docelowych zostały zaktualizowane zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi ChPL dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje przeciwdrobnoustrojowe (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

W punkcie 4.6 ChPL zawarto stwierdzenie, że stosowanie tetracyklin w okresie rozwoju zębów może prowadzić do przebarwienia zębów, a w punkcie 4.3 ChPL zamieszczono przeciwwskazanie, aby nie stosować produktu u szceniąt i kociąt przed utworzeniem się szkliwa zębów.

Ocena i ustalenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Przedstawiono dane potwierdzające skuteczność produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan w leczeniu zakażeń układu oddechowego u psów i kotów oraz erlichiozy u psów. Sytuację związaną z opornością docelowych patogenów wymienionych we wskazaniu dotyczącym dróg oddechowych uznano za korzystną.

Nie przedstawiono danych, które mogłyby zakwestionować, czy produkt leczniczy weterynaryjny Ronaxan jest dobrze tolerowany przez zwierzęta docelowe i stwarza ryzyko dla użytkowników i środowiska, gdy jest stosowany zgodnie z zaleceniami. W informacji o produkcie zawarto odpowiednie środki ostrożności.

Po rozpatrzeniu podstaw dla procedury arbitrażowej oraz danych przedłożonych przez MAH CVMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu pozostaje dodatni pod warunkiem uwzględnienia zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Mając na uwadze, co następuje:

- CVMP uznał, że zakres niniejszej procedury arbitrażowej dotyczył ujednolicenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej;
- CVMP dokonał przeglądu charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne i uwzględnił całość przekazanych danych;

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego weterynaryjnego Ronaxan i nazw produktów związanych wymienionych w Aneksie I, dla których charakterystykę produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjne przedstawiono w Aneksie III.

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 20 mg tabletki dla psów i kotów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera:

Substancja czynna:

doksycyklina (w postaci hykanu doksycykliny)..... 20 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki w kolorze od jasnożółtego do żółtego z podziałką.

Tabletki można podzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy i koty.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Psy

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

Leczenie erlichiozy psów wywoływanej przez *Ehrlichia canis*.

Koty

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek lub wątroby.

Nie stosować u zwierząt, u których występują choroby powiązane z wymiotami lub dysfagią (patrz również punkt 4.6).

Nie stosować u zwierząt ze stwierdzoną nadwrażliwością na światło (patrz również punkt 4.6).

Nie stosować u szceniąt i kociąt przed zakończeniem tworzenia się szkliwa zębów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Zakażenie *Ehrlichia canis*: leczenie należy rozpocząć w momencie wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych. Nie zawsze możliwa jest zupełna eliminacja drobnoustroju chorobotwórczego, ale trwające 28 dni leczenie z zasady prowadzi do ustąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i zmniejszenia obciążenia bakteryjnego. Na podstawie oceny bilansu korzyści/ryzyka dokonanej przez lekarza weterynarii może być wymagany dłuższy czas leczenia, w szczególności w przypadku ciężkiej albo przewlekłej erlichiozy. Wszyscy pacjenci poddawani leczeniu powinni być regularnie monitorowani, nawet po klinicznym wyleczeniu.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów oraz zmniejszyć prawdopodobieństwo podrażnienia przełyku.

Młodym zwierzętom należy podawać produkt z zachowaniem środków ostrożności, ponieważ tetracykliny jako klasa leków mogą powodować trwałe przebarwienie zębów, jeżeli są podawane w czasie wzrostu zębów. Piśmiennictwo w odniesieniu do ludzi wskazuje jednak, że doksycyklina powoduje te nieprawidłowości z mniejszym prawdopodobieństwem niż inne tetracykliny z uwagi na swoją zmniejszoną zdolność chelatowania wapnia.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno opierać się na identyfikacji i badaniu wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na danych epidemiologicznych i wiedzy dotyczącej wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych na poziomie lokalnym/regionalnym.

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji podanych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) może zwiększyć prewalencję bakterii opornych na doksycyklinę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi tetracyklinami z powodu potencjału wystąpienia oporności krzyżowej.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy stosować zgodnie z oficjalnymi krajowymi i regionalnymi wytycznymi dotyczącymi zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na doksycyklinę albo inne tetracykliny powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym, a podczas pracy z tym produktem leczniczym weterynaryjnym należy nosić środki ochrony osobistej obejmujące rękawice.

W przypadku podrażnienia skóry należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Przypadkowe spożycie, szczególnie przez dzieci, może spowodować działania niepożądane takie jak wymioty. Aby uniknąć przypadkowego spożycia, blistry należy wkładać z powrotem do opakowania zewnętrznego i przechowywać w bezpiecznym miejscu. W przypadku przypadkowego spożycia należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W bardzo rzadkich przypadkach, w raportach spontanicznych zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym wymiotów, mdłości, ślinienia, zapalenia przełyku i biegunki.

Po leczeniu z zastosowaniem tetracykliny oraz ekspozycji na intensywne działanie promieni słonecznych albo światła ultrafioletowego może wystąpić nadwrażliwość na światło i fotodermatoza. (Patrz także punkt 4.3).

Stosowanie tetracykliny w okresie wzrostu zębów może prowadzić do przebarwień zębów.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:
- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)

- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10 000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 leczonych zwierząt włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów na działanie teratogenne ani embriotoksyczne doksycykliny. Jednakże ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących docelowych gatunków zwierząt nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doksycykliny nie należy stosować jednocześnie z innymi antybiotykami, w szczególności lekami o działaniu bakteriobójczym, takimi jak antybiotyki β -laktamowe. Może wystąpić oporność krzyżowa na tetracykliny.

Okres półtrwania doksycykliny ulega skróceniu w przypadku jednoczesnego stosowania barbituranów, fenytoiny i karbamazepiny.

U pacjentów poddawanych leczeniu przeciwzakrzepowemu mogą być konieczne dostosowania dawki, ponieważ tetracykliny obniżają aktywność protrombiny w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania przyjmowanych doustnie adsorbentów, leków zobojętniających kwasy żołądkowe oraz preparatów zawierających kationy wielowartościowe, ponieważ zmniejszają dostępność doksycykliny.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie doustne

Dawka wynosi 10 mg doksycykliny na kilogram masy ciała na dobę, co odpowiada jednej tabletki na dwa kilogramy masy ciała. Aby zapewnić prawidłową dawkę, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia w celu uniknięcia przedawkowania albo podania zbyt małej dawki. Aby dostosować dawkę tabletki można dzielić na dwie równe części. Dawkę można podzielić na dwa podania na dobę. Czas trwania leczenia można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej po przeprowadzeniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Choroba	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Zakażenie dróg oddechowych	10 mg/kg na dobę	5–10 dni
Erlichioza psów	10 mg/kg na dobę	28 dni

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Wymioty mogą wystąpić u psów w przypadku podania pięciokrotności zalecanej dawki. U psów, którym podano pięciokrotność zalecanej dawki, zgłaszano zwiększoną aktywność ALT, GGT, ALP i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej.

4.11 Okres (-y) karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; tetracykliny.

Kod ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Doksycyklina to antybiotyk o szerokim spektrum działania z klasy tetracyklin, który wykazuje aktywność wobec dużej liczby bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zarówno gatunków tlenowych, jak i beztlenowych.

Doksycyklina hamuje syntezę białek bakterii poprzez wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 30-S. Zakłóca to wiązanie aminoacylo-tRNA z miejscem akceptorowym w kompleksie mRNA-rybosom i zapobiega przyłączaniu aminokwasów do wydłużających się łańcuchów peptydów; doksycyklina wykazuje głównie aktywność bakteriostatyczną.

Przenikanie doksycykliny do komórek bakteryjnych następuje w ramach aktywnego transportu i biernej dyfuzji.

Główne mechanizmy oporności nabytej na antybiotyki z klasy tetracyklin to aktywne pompy typu efflux i ochrona rybosomu. Trzecim mechanizmem jest degradacja enzymatyczna. Geny oporności mogą być kodowane na plazmidach albo transpozonach, na przykład geny *tet(M)*, *tet(O)* i *tet(B)*, które mogą występować zarówno w przypadku drobnoustrojów Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, w tym izolatów klinicznych.

Oporność krzyżowa na inne tetracykliny jest częsta, ale zależy od mechanizmów powodujących oporność. Z powodu lepszej rozpuszczalności w tłuszczach i lepszej zdolności do przenikania przez błony komórkowe (w porównaniu z tetracykliną) doksycyklina zachowuje pewien stopień skuteczności wobec drobnoustrojów z opornością nabytą na tetracykliny przez pompy typu efflux. Jednakże oporność wywołwana przez białka ochrony rybosomu powoduje oporność krzyżową na doksycyklinę.

Poniższe wartości minimalnego stężenia hamującego (minimum inhibitory concentration, MIC) dotyczące bakterii docelowych zgromadzono w latach 2017–2018 w ramach trwających europejskich badań prowadzonych w ramach nadzoru:

Bakteryjny drobnoustroj	Pochodzenie (liczba zbadanych szczepów)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pies – układ oddechowy (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kot – układ oddechowy (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Pies – układ oddechowy (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kot – układ oddechowy (77)	0,12	0,25

Dane dotyczące antybiotykowrażliwości *Ehrlichia canis* są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym biodostępność doksycykliny wynosi 45% u psów i 48% u kotów. Szczytowa wartość stężenia wynosząca 4,5 µg/ml (psy) i 3,8 µg/ml (koty) osiągana jest w ciągu trzech godzin po podaniu doustnym, co potwierdza, że doksycyklina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

Doksycyklina podlega szerokiej dystrybucji w organizmie z powodu swoich właściwości fizykochemicznych, ponieważ jest ona bardzo dobrze rozpuszczalna w tłuszczach. Objętość dystrybucji to 1,72 l/kg w przypadku psów oraz 0,9 l/kg w przypadku kotów, co potwierdza, że doksycyklina przenika z krwi do tkanek. W piśmiennictwie podano, że w przypadku psów wiązanie z białkiem wynosiło 91,75% ±0,63 oraz 91,4%. Zgodnie z publikacją wiązanie z białkiem w przypadku kotów wynosi 98,35% (+/-0,24).

Stężenie w tkankach, z wyłączeniem skóry, jest zazwyczaj wyższe niż stężenie w osoczu; obejmuje to narządy wydalnicze (wątrobę, nerki i jelita) oraz płuca.

Wydalanie

Po podaniu jednej dawki okres półtrwania ($T_{1/2}$) wynosi 7,84 godzin w przypadku psów oraz 5,82 godzin w przypadku kotów. Wydalenie zachodzi w niezmienionej aktywnej postaci (90%) z kałem (około 75%) i z moczem (około 25%) oraz mniej niż 5% z dróg żółciowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Stearynian magnezu

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blistry (kompleks polichlorku winylu i chlorku acetylenu i folia aluminiowa) po 10 tabletek umieszczone w pudełku tekturowym.

Tekturowe pudełko zawierające 2 blistry po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 5 blistrów po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 10 blistrów po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 50 blistrów po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 100 blistrów po 10 tabletek

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe po 2 x 10 tabletek, 5 x 10 tabletek, 10 x 10 tabletek, 50 x 10 tabletek i 100 x 10 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 20 mg tabletki dla psów i kotów
hyklan doksycykliny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki zawiera:
doksycyklinę (w postaci hykanu doksycykliny)..... 20 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

2 x 10 tabletek
5 x 10 tabletek
10 x 10 tabletek
50 x 10 tabletek
100 x 10 tabletek

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy i koty

6. WSKAZANIA LECZNICZE**7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA**

Podanie doustne.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES (-Y) KARENCJI**9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE**

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP): {miesiąc/rok}

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

17. NUMER SERII

Nr serii (Lot): {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister po 10 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 20 mg tabletki dla psów i kotów
hyklan doksycykliny

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO



3. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP: {miesiąc/rok}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

5. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA:
<Nazwa własna> 20 mg tabletki dla psów i kotów

**1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY**

Podmiot odpowiedzialny:

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 20 mg tabletki dla psów i kotów
hyklan doksycykliny

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każda tabletka zawiera:

Substancja czynna:

doksycyklinę (w postaci hykanu doksycykliny)..... 20 mg

Dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki w kolorze od jasnożółtego do żółtego z podziałką.
Tabletki można podzielić na dwie równe części.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Psy

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

Leczenie erlichiozy psów (choroby przenoszonej przez kleszcze) wywoływanej przez *Ehrlichia canis*.

Koty

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek lub wątroby.

Nie stosować u zwierząt, u których występują choroby powiązane z wymiotami albo dysfagią (trudnościami w połykaniu) (patrz również punkt „Działania niepożądane”).

Nie stosować u zwierząt ze stwierdzoną nadwrażliwością na światło (patrz również punkt „Działania niepożądane”).

Nie stosować u szczeniąt i kociąt przed zakończeniem tworzenia się szkliwa zębów.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W bardzo rzadkich przypadkach, w raportach spontanicznych zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym wymiotów, mdłości (znak, że zwierzę może mieć nudności), ślinotoku (nadmiernego wydzielania śliny), zapalenia przełyku (podrażnienia przełyku) i biegunki.

Po leczeniu z zastosowaniem tetracykliny oraz ekspozycji na intensywne działanie promieni słonecznych albo światła ultrafioletowego może wystąpić nadwrażliwość na światło i fotodermatoza (podrażnienie skóry). (Patrz także punkt „Przeciwwskazania”).

Stosowanie tetracykliny w okresie wzrostu zębów może prowadzić do przebarwień zębów.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10 000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 leczonych zwierząt włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy i koty.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie doustne

Dawka wynosi 10 mg doksycykliny na kilogram masy ciała na dobę, co odpowiada jednej tabletki na dwa kilogramy masy ciała. Dawkę można podzielić na dwa podania na dobę. Czas trwania leczenia można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej po przeprowadzeniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Choroba	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Zakażenie dróg oddechowych	10 mg/kg na dobę	5–10 dni
Erlichioza psów	10 mg/kg na dobę	28 dni

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Aby zapewnić prawidłową dawkę, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia w celu uniknięcia przedawkowania albo podania zbyt małej dawki. Aby dostosować dawkę tabletki można dzielić na dwie równe części. Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów.

10. OKRES (-Y) KARENCJI

Nie dotyczy.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Dla lekarzy weterynarii

Zakażenie *Ehrlichia canis*: leczenie należy rozpocząć w momencie wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych. Nie zawsze możliwa jest zupełna eliminacja drobnoustroju chorobotwórczego, ale trwające 28 dni leczenie z zasady prowadzi do ustąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i zmniejszenia obciążenia bakteryjnego. Na podstawie oceny bilansu korzyści/ryzyka dokonanej przez lekarza weterynarii może być wymagany dłuższy czas leczenia, w szczególności w przypadku ciężkiej albo przewlekłej erlichiozy. Wszyscy pacjenci poddawani leczeniu powinni być regularnie monitorowani, nawet po klinicznym wyleczeniu.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów oraz zmniejszyć prawdopodobieństwo podrażnienia przełyku.

Młodym zwierzętom należy podawać produkt z zachowaniem środków ostrożności, ponieważ tetracykliny jako klasa leków mogą powodować trwałe przebarwienie zębów, jeżeli są podawane w czasie wzrostu zębów. Piśmiennictwo w odniesieniu do ludzi wskazuje jednak, że doksycyklina powoduje te nieprawidłowości z mniejszym prawdopodobieństwem niż inne tetracykliny z uwagi na swoją zmniejszoną zdolność chelatowania wapnia.

Dla lekarzy weterynarii

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno opierać się na identyfikacji i badaniu wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na danych epidemiologicznych i wiedzy dotyczącej wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych na poziomie lokalnym/regionalnym.

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji podanych w ulotce może zwiększyć prewalencję bakterii opornych na doksycyklinę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi tetracyklinami z powodu potencjału wystąpienia oporności krzyżowej.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy stosować zgodnie z oficjalnymi krajowymi i regionalnymi wytycznymi dotyczącymi zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na doksycyklinę albo inne tetracykliny powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym, a podczas pracy z tym produktem leczniczym weterynaryjnym należy nosić środki ochrony osobistej obejmujące rękawice.

W przypadku podrażnienia skóry należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Przypadkowe spożycie, szczególnie przez dzieci, może spowodować działania niepożądane takie jak wymioty. Aby uniknąć przypadkowego spożycia, blistry należy wkładać z powrotem do opakowania zewnętrznego i przechowywać w bezpiecznym miejscu. W przypadku przypadkowego spożycia należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Ciąża i laktacja

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów na działanie teratogenne ani embriotoksyczne doksycykliny (powodujące wady rozwojowe albo deformacje zarodka). Jednakże ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących docelowych gatunków zwierząt nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doksycykliny nie należy stosować jednocześnie z innymi antybiotykami, w szczególności lekami o działaniu bakteriobójczym, takimi jak antybiotyki β -laktamowe (na przykład penicylina i ampicylina). Może wystąpić oporność krzyżowa na tetracykliny.

Okres półtrwania doksycykliny ulega skróceniu w przypadku jednoczesnego stosowania barbituranów (niektórych rodzajów leków uspokajających), fenytoiny i karbamazepiny (dwóch rodzajów leków przeciwpadaczkowych).

U pacjentów poddawanych leczeniu przeciwwrzepowemu (lekami rozrzedzającymi krew) mogą być konieczne dostosowania dawki, ponieważ tetracykliny obniżają aktywność protrombiny w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania przyjmowanych doustnie adsorbentów, leków zobojętniających kwasy żołądkowe (leków osłaniających żołądek) oraz preparatów zawierających kationy wielowartościowe, ponieważ ograniczają dostępność doksycykliny.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki)

Wymioty mogą wystąpić u psów w przypadku podania pięciokrotności zalecanej dawki. U psów, którym podano pięciokrotność zalecanej dawki, zgłaszano zwiększoną aktywność ALT, GGT, ALP i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

15. INNE INFORMACJE

Wielkości opakowań:

2 x 10 tabletek, 5 x 10 tabletek, 10 x 10 tabletek, 50 x 10 tabletek albo 100 x 10 tabletek.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 100 mg tabletki dla psów i kotów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera:

Substancja czynna:

doksycyklina (w postaci hykanu doksycykliny)..... 100 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki w kolorze od jasnożółtego do żółtego z podziałką.

Tabletki można podzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy i koty.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Psy

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

Leczenie erlichiozy psów wywoływanej przez *Ehrlichia canis*.

Koty

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek lub wątroby.

Nie stosować u zwierząt, u których występują choroby powiązane z wymiotami lub dysfagią (patrz również punkt 4.6).

Nie stosować u zwierząt ze stwierdzoną nadwrażliwością na światło (patrz również punkt 4.6).

Nie stosować u szceniąt i kociąt przed zakończeniem tworzenia się szkliwa zębów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Zakażenie *Ehrlichia canis*: leczenie należy rozpocząć w momencie wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych. Nie zawsze możliwa jest zupełna eliminacja drobnoustroju chorobotwórczego, ale trwające 28 dni leczenie z zasady prowadzi do ustąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i zmniejszenia obciążenia bakteryjnego. Na podstawie oceny bilansu korzyści/ryzyka dokonanej przez lekarza weterynarii może być wymagany dłuższy czas leczenia, w szczególności w przypadku ciężkiej albo przewlekłej erlichiozy. Wszyscy pacjenci poddawani leczeniu powinni być regularnie monitorowani, nawet po klinicznym wyleczeniu.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów oraz zmniejszyć prawdopodobieństwo podrażnienia przełyku.

Młodym zwierzętom należy podawać produkt z zachowaniem środków ostrożności, ponieważ tetracykliny jako klasa leków mogą powodować trwałe przebarwienie zębów, jeżeli są podawane w czasie wzrostu zębów. Piśmiennictwo w odniesieniu do ludzi wskazuje jednak, że doksycyklina powoduje te nieprawidłowości z mniejszym prawdopodobieństwem niż inne tetracykliny z uwagi na swoją zmniejszoną zdolność chelatowania wapnia.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno opierać się na identyfikacji i badaniu wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na danych epidemiologicznych i wiedzy dotyczącej wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych na poziomie lokalnym/regionalnym.

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji podanych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) może zwiększyć prewalencję bakterii opornych na doksycyklinę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi tetracyklinami z powodu potencjału wystąpienia oporności krzyżowej.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy stosować zgodnie z oficjalnymi krajowymi i regionalnymi wytycznymi dotyczącymi zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na doksycyklinę albo inne tetracykliny powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym, a podczas pracy z tym produktem leczniczym weterynaryjnym należy nosić środki ochrony osobistej obejmujące rękawice.

W przypadku podrażnienia skóry należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Przypadkowe spożycie, szczególnie przez dzieci, może spowodować działania niepożądane takie jak wymioty. Aby uniknąć przypadkowego spożycia, blistry należy wkładać z powrotem do opakowania zewnętrznego i przechowywać w bezpiecznym miejscu. W przypadku przypadkowego spożycia należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W bardzo rzadkich przypadkach, w raportach spontanicznych zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym wymiotów, mdłości, ślinienia, zapalenia przełyku i biegunki.

Po leczeniu z zastosowaniem tetracykliny oraz ekspozycji na intensywne działanie promieni słonecznych albo światła ultrafioletowego może wystąpić nadwrażliwość na światło i fotodermatoza. (Patrz także punkt 4.3).

Stosowanie tetracykliny w okresie wzrostu zębów może prowadzić do przebarwień zębów.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:
- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)

- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10 000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 leczonych zwierząt włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów na działanie teratogenne ani embriotoksyczne doksycykliny. Jednakże ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących docelowych gatunków zwierząt nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doksycykliny nie należy stosować jednocześnie z innymi antybiotykami, w szczególności lekami o działaniu bakteriobójczym, takimi jak antybiotyki β -laktamowe. Może wystąpić oporność krzyżowa na tetracykliny.

Okres półtrwania doksycykliny ulega skróceniu w przypadku jednoczesnego stosowania barbituranów, fenytoiny i karbamazepiny.

U pacjentów poddawanych leczeniu przeciwzakrzepowemu mogą być konieczne dostosowania dawki, ponieważ tetracykliny obniżają aktywność protrombiny w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania przyjmowanych doustnie adsorbentów, leków zobojętniających kwasy żołądkowe oraz preparatów zawierających kationy wielowartościowe, ponieważ zmniejszają dostępność doksycykliny.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podaniedoustne

Dawka wynosi 10 mg doksycykliny na kilogram masy ciała na dobę, co odpowiada jednej tabletki na 10 kilogramy masy ciała. Aby zapewnić prawidłową dawkę, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia w celu uniknięcia przedawkowania albo podania zbyt małej dawki. Aby dostosować dawkę tabletki można dzielić na dwie równe części. Dawkę można podzielić na dwa podania na dobę. Czas trwania leczenia można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej po przeprowadzeniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Choroba	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Zakażenie dróg oddechowych	10 mg/kg na dobę	5–10 dni
Erlichioza psów	10 mg/kg na dobę	28 dni

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Wymioty mogą wystąpić u psów w przypadku podania pięciokrotności zalecanej dawki. U psów, którym podano pięciokrotność zalecanej dawki, zgłaszano zwiększoną aktywność ALT, GGT, ALP i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej.

4.11 Okres (-y) karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; tetracykliny.

Kod ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Doksycyklina to antybiotyk o szerokim spektrum działania z klasy tetracyklin, który wykazuje aktywność wobec dużej liczby bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zarówno gatunków tlenowych, jak i beztlenowych.

Doksycyklina hamuje syntezę białek bakterii poprzez wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 30-S. Zakłóca to wiązanie aminoacylo-tRNA z miejscem akceptorowym w kompleksie mRNA-rybosom i zapobiega przyłączaniu aminokwasów do wydłużających się łańcuchów peptydów; doksycyklina wykazuje głównie aktywność bakteriostatyczną.

Przenikanie doksycykliny do komórek bakteryjnych następuje w ramach aktywnego transportu i biernej dyfuzji.

Główne mechanizmy oporności nabytej na antybiotyki z klasy tetracyklin to aktywne pompy typu efflux i ochrona rybosomu. Trzecim mechanizmem jest degradacja enzymatyczna. Geny oporności mogą być kodowane na plazmidach albo transpozonach, na przykład geny *tet(M)*, *tet(O)* i *tet(B)*, które mogą występować zarówno w przypadku drobnoustrojów Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, w tym izolatów klinicznych.

Oporność krzyżowa na inne tetracykliny jest częsta, ale zależy od mechanizmów powodujących oporność. Z powodu lepszej rozpuszczalności w tłuszczach i lepszej zdolności do przenikania przez błony komórkowe (w porównaniu z tetracykliną) doksycyklina zachowuje pewien stopień skuteczności wobec drobnoustrojów z opornością nabytą na tetracykliny przez pompy typu efflux. Jednakże oporność wywołwana przez białka ochrony rybosomu powoduje oporność krzyżową na doksycyklinę.

Poniższe wartości minimalnego stężenia hamującego (minimum inhibitory concentration, MIC) dotyczące bakterii docelowych zgromadzono w latach 2017–2018 w ramach trwających europejskich badań prowadzonych w ramach nadzoru:

Bakteryjny drobnoustrój	Pochodzenie (liczba zbadanych szczepów)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pies – układ oddechowy (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Kot – układ oddechowy (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Pies – układ oddechowy (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Kot – układ oddechowy (77)	0,12	0,25

Dane dotyczące antybiotykowrażliwości *Ehrlichia canis* są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym biodostępność doksycykliny wynosi 45% u psów i 48% u kotów. Szczytowa wartość stężenia wynosząca 4,5 µg/ml (psy) i 3,8 µg/ml (koty) osiągana jest w ciągu trzech godzin po podaniu doustnym, co potwierdza, że doksycyklina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

Doksycyklina podlega szerokiej dystrybucji w organizmie z powodu swoich właściwości fizykochemicznych, ponieważ jest ona bardzo dobrze rozpuszczalna w tłuszczach. Objętość dystrybucji to 1,72 l/kg w przypadku psów oraz 0,9 l/kg w przypadku kotów, co potwierdza, że doksycyklina przenika z krwi do tkanek. W piśmiennictwie podano, że w przypadku psów wiązanie z białkiem wynosiło 91,75% ±0,63 oraz 91,4%. Zgodnie z publikacją wiązanie z białkiem w przypadku kotów wynosi 98,35% (+/-0,24).

Stężenie w tkankach, z wyłączeniem skóry, jest zazwyczaj wyższe niż stężenie w osoczu; obejmuje to narządy wydalinicze (wątrobę, nerki i jelita) oraz płuca.

Wydalanie

Po podaniu jednej dawki okres półtrwania ($T_{1/2}$) wynosi 7,84 godzin w przypadku psów oraz 5,82 godzin w przypadku kotów. Wydalenie zachodzi w niezmienionej aktywnej postaci (90%) z kałem (około 75%) i z moczem (około 25%) oraz mniej niż 5% z dróg żółciowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Stearynian magnezu

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blistry (kompleks polichlorku winylu i chlorku acetylenu i folia aluminiowa) po 10 i 50 tabletek umieszczone w pudełku tekturowym.

Tekturowe pudełko zawierające 1 blister po 50 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 2 blistry po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 5 blisterów po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 10 blisterów po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 50 blisterów po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 100 blisterów po 10 tabletek

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe po 1 x 50 tabletek,
2 x 10 tabletek, 5 x 10 tabletek, 10 x 10 tabletek, 50 x 10 tabletek i 100 x 10 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 100 mg tabletki dla psów i kotów
hyklan doksycykliny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki zawiera:
doksycyklinę (w postaci hykanu doksycykliny)..... 100 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

1 x 50 tabletek
2 x 10 tabletek
5 x 10 tabletek
10 x 10 tabletek
50 x 10 tabletek
100 x 10 tabletek

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy i koty

6. WSKAZANIA LECZNICZE**7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA**

Podanie doustne.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES (-Y) KARENCJI**9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE**

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP): {miesiąc/rok}

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

17. NUMER SERII

Nr serii (Lot): {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister po 10 tabletek i 50 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 100 mg tabletki dla psów i kotów
hyklan doksycykliny

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO



3. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP: {miesiąc/rok}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

5. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA:
<Nazwa własna> 100 mg tabletki dla psów i kotów

**1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY**

Podmiot odpowiedzialny:

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 100 mg tabletki dla psów i kotów
hyklan doksycykliny

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każda tabletka zawiera:

Substancja czynna:

doksycyklinę (w postaci hykanu doksycykliny)..... 100 mg

Dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki w kolorze od jasnożółtego do żółtego z podziałką.
Tabletki można podzielić na dwie równe części.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Psy

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

Leczenie erlichiozy psów (choroby przenoszonej przez kleszcze) wywoływanej przez *Ehrlichia canis*.

Koty

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek lub wątroby.

Nie stosować u zwierząt, u których występują choroby powiązane z wymiotami albo dysfagią (trudnościami w połykaniu) (patrz również punkt „Działania niepożądane”).

Nie stosować u zwierząt ze stwierdzoną nadwrażliwością na światło (patrz również punkt „Działania niepożądane”).

Nie stosować u szczeniąt i kociąt przed zakończeniem tworzenia się szkliwa zębów.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W bardzo rzadkich przypadkach, w raportach spontanicznych zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym wymiotów, mdłości (oznak, że zwierzę może mieć nudności), ślinotoku (nadmiernego wydzielania śliny), zapalenia przełyku (podrażnienia przełyku) i biegunki.

Po leczeniu z zastosowaniem tetracykliny oraz ekspozycji na intensywne działanie promieni słonecznych albo światła ultrafioletowego może wystąpić nadwrażliwość na światło i fotodermatoza (podrażnienie skóry). (Patrz także punkt „Przeciwwskazania”).

Stosowanie tetracykliny w okresie wzrostu zębów może prowadzić do przebarwień zębów.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10 000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 leczonych zwierząt włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy i koty.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie doustne

Dawka wynosi 10 mg doksycykliny na kilogram masy ciała na dobę, co odpowiada jednej tabletki na 10 kilogramy masy ciała. Dawkę można podzielić na dwa podania na dobę. Czas trwania leczenia można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej po przeprowadzeniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Choroba	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Zakażenie dróg oddechowych	10 mg/kg na dobę	5–10 dni
Erlichioza psów	10 mg/kg na dobę	28 dni

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Aby zapewnić prawidłową dawkę, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia w celu uniknięcia przedawkowania albo podania zbyt małej dawki. Aby dostosować dawkę tabletki można dzielić na dwie równe części. Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów.

10. OKRES (-Y) KARENCJI

Nie dotyczy.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Dla lekarzy weterynarii

Zakażenie *Ehrlichia canis*: leczenie należy rozpocząć w momencie wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych. Nie zawsze możliwa jest zupełna eliminacja drobnoustroju chorobotwórczego, ale trwające 28 dni leczenie z zasady prowadzi do ustąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i zmniejszenia obciążenia bakteryjnego. Na podstawie oceny bilansu korzyści/ryzyka dokonanej przez lekarza weterynarii może być wymagany dłuższy czas leczenia, w szczególności w przypadku ciężkiej albo przewlekłej erlichiozy. Wszyscy pacjenci poddawani leczeniu powinni być regularnie monitorowani, nawet po klinicznym wyleczeniu.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów oraz zmniejszyć prawdopodobieństwo podrażnienia przełyku.

Młodym zwierzętom należy podawać produkt z zachowaniem środków ostrożności, ponieważ tetracykliny jako klasa leków mogą powodować trwałe przebarwienie zębów, jeżeli są podawane w czasie wzrostu zębów. Piśmiennictwo w odniesieniu do ludzi wskazuje jednak, że doksycyklina powoduje te nieprawidłowości z mniejszym prawdopodobieństwem niż inne tetracykliny z uwagi na swoją zmniejszoną zdolność chelatowania wapnia.

Dla lekarzy weterynarii

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno opierać się na identyfikacji i badaniu wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na danych epidemiologicznych i wiedzy dotyczącej wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych na poziomie lokalnym/regionalnym.

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji podanych w ulotce może zwiększyć prewalencję bakterii opornych na doksycyklinę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi tetracyklinami z powodu potencjału wystąpienia oporności krzyżowej.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy stosować zgodnie z oficjalnymi krajowymi i regionalnymi wytycznymi dotyczącymi zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na doksycyklinę albo inne tetracykliny powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym, a podczas pracy z tym produktem leczniczym weterynaryjnym należy nosić środki ochrony osobistej obejmujące rękawice.

W przypadku podrażnienia skóry należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Przypadkowe spożycie, szczególnie przez dzieci, może spowodować działania niepożądane takie jak wymioty. Aby uniknąć przypadkowego spożycia, blistry należy wkładać z powrotem do opakowania zewnętrznego i przechowywać w bezpiecznym miejscu. W przypadku przypadkowego spożycia należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Ciąża i laktacja

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów na działanie teratogenne ani embriotoksyczne doksycykliny (powodujące wady rozwojowe albo deformacje zarodka). Jednakże ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących docelowych gatunków zwierząt nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doksycykliny nie należy stosować jednocześnie z innymi antybiotykami, w szczególności lekami o działaniu bakteriobójczym, takimi jak antybiotyki β -laktamowe (na przykład penicylina i ampicylina). Może wystąpić oporność krzyżowa na tetracykliny.

Okres półtrwania doksycykliny ulega skróceniu w przypadku jednoczesnego stosowania barbituranów (niektórych rodzajów leków uspokajających), fenytoiny i karbamazepiny (dwóch rodzajów leków przeciwpadaczkowych).

U pacjentów poddawanych leczeniu przeciwwrzepowemu (lekami rozrzedzającymi krew) mogą być konieczne dostosowania dawki, ponieważ tetracykliny obniżają aktywność protrombiny w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania przyjmowanych doustnie adsorbentów, leków zobojętniających kwasy żołądkowe (leków osłaniających żołądek) oraz preparatów zawierających kationy wielowartościowe, ponieważ ograniczają dostępność doksycykliny.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki)

Wymioty mogą wystąpić u psów w przypadku podania pięciokrotności zalecanej dawki. U psów, którym podano pięciokrotność zalecanej dawki, zgłaszano zwiększoną aktywność ALT, GGT, ALP i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

15. INNE INFORMACJE

Wielkości opakowań:

1 x 50 tabletek, 2 x 10 tabletek, 5 x 10 tabletek, 10 x 10 tabletek, 50 x 10 tabletek albo 100 x 10 tabletek. Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 250 mg tabletki dla psów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera:

Substancja czynna:

doksycyklina (w postaci hyklanu doksycykliny)..... 250 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki w kolorze od jasnożółtego do żółtego z podziałką.

Tabletki można podzielić na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

Leczenie erlichiozy psów wywoływanej przez *Ehrlichia canis*.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek lub wątroby.

Nie stosować u zwierząt, u których występują choroby powiązane z wymiotami lub dysfagią (patrz również punkt 4.6).

Nie stosować u zwierząt ze stwierdzoną nadwrażliwością na światło (patrz również punkt 4.6).

Nie stosować u szceniąt przed zakończeniem tworzenia się szkliwa zębów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Zakażenie *Ehrlichia canis*: leczenie należy rozpocząć w momencie wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych. Nie zawsze możliwa jest zupełna eliminacja drobnoustroju chorobotwórczego, ale trwające 28 dni leczenie z zasady prowadzi do ustąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i zmniejszenia obciążenia bakteryjnego. Na podstawie oceny bilansu korzyści/ryzyka dokonanej przez lekarza weterynarii może być wymagany dłuższy czas leczenia, w szczególności w przypadku ciężkiej albo przewlekłej erlichiozy. Wszyscy pacjenci poddawani leczeniu powinni być regularnie monitorowani, nawet po klinicznym wyleczeniu.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów oraz zmniejszyć prawdopodobieństwo podrażnienia przełyku.

Młodym zwierzętom należy podawać produkt z zachowaniem środków ostrożności, ponieważ tetracykliny jako klasa leków mogą powodować trwałe przebarwienie zębów, jeżeli są podawane w czasie wzrostu zębów. Piśmiennictwo w odniesieniu do ludzi wskazuje jednak, że doksycyklina powoduje te nieprawidłowości z mniejszym prawdopodobieństwem niż inne tetracykliny z uwagi na swoją zmniejszoną zdolność chelatowania wapnia.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno opierać się na identyfikacji i badaniu wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na danych epidemiologicznych i wiedzy dotyczącej wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych na poziomie lokalnym/regionalnym.

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji podanych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) może zwiększyć prewalencję bakterii opornych na doksycyklinę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi tetracyklinami z powodu potencjału wystąpienia oporności krzyżowej.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy stosować zgodnie z oficjalnymi krajowymi i regionalnymi wytycznymi dotyczącymi zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na doksycyklinę albo inne tetracykliny powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym, a podczas pracy z tym produktem leczniczym weterynaryjnym należy nosić środki ochrony osobistej obejmujące rękawice.

W przypadku podrażnienia skóry należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Przypadkowe spożycie, szczególnie przez dzieci, może spowodować działania niepożądane takie jak wymioty. Aby uniknąć przypadkowego spożycia, blistry należy wkładać z powrotem do opakowania zewnętrznego i przechowywać w bezpiecznym miejscu. W przypadku przypadkowego spożycia należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W bardzo rzadkich przypadkach, w raportach spontanicznych zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym wymiotów, mdłości, ślinienia, zapalenia przełyku i biegunki.

Po leczeniu z zastosowaniem tetracykliny oraz ekspozycji na intensywne działanie promieni słonecznych albo światła ultrafioletowego może wystąpić nadwrażliwość na światło i fotodermatoza. (Patrz także punkt 4.3).

Stosowanie tetracykliny w okresie wzrostu zębów może prowadzić do przebarwień zębów.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10 000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 leczonych zwierząt włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów na działanie teratogenne ani embriotoksyczne doksycykliny. Jednakże ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących docelowych gatunków zwierząt nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doksycykliny nie należy stosować jednocześnie z innymi antybiotykami, w szczególności lekami o działaniu bakteriobójczym, takimi jak antybiotyki β -laktamowe. Może wystąpić oporność krzyżowa na tetracykliny.

Okres półtrwania doksycykliny ulega skróceniu w przypadku jednoczesnego stosowania barbituranów, fenytoiny i karbamazepiny.

U pacjentów poddawanych leczeniu przeciwzakrzepowemu mogą być konieczne dostosowania dawki, ponieważ tetracykliny obniżają aktywność protrombiny w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania przyjmowanych doustnie adsorbentów, leków zobojętniających kwasy żołądkowe oraz preparatów zawierających kationy wielowartościowe, ponieważ zmniejszają dostępność doksycykliny.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie doustne

Dawka wynosi 10 mg doksycykliny na kilogram masy ciała na dobę, co odpowiada jednej tabletki na 25 kilogramy masy ciała. Aby zapewnić prawidłową dawkę, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia w celu uniknięcia przedawkowania albo podania zbyt małej dawki. Aby dostosować dawkę tabletki można dzielić na dwie równe części. Dawkę można podzielić na dwa podania na dobę. Czas trwania leczenia można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej po przeprowadzeniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Choroba	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Zakażenie dróg oddechowych	10 mg/kg na dobę	5–10 dni
Erlichioza psów	10 mg/kg na dobę	28 dni

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Wymioty mogą wystąpić u psów w przypadku podania pięciokrotności zalecanej dawki. U psów, którym podano pięciokrotność zalecanej dawki, zgłaszano zwiększoną aktywność ALT, GGT, ALP i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej.

4.11 Okres (-y) karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego; tetracykliny.
Kod ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Doksycyklina to antybiotyk o szerokim spektrum działania z klasy tetracyklin, który wykazuje aktywność wobec dużej liczby bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zarówno gatunków tlenowych, jak i beztlenowych.

Doksycyklina hamuje syntezę białek bakterii poprzez wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 30-S. Zakłóca to wiązanie aminoacylo-tRNA z miejscem akceptorowym w kompleksie mRNA-rybosom i zapobiega przyłączaniu aminokwasów do wydłużających się łańcuchów peptydów; doksycyklina wykazuje głównie aktywność bakteriostatyczną.

Przenikanie doksycykliny do komórek bakteryjnych następuje w ramach aktywnego transportu i biernej dyfuzji.

Główne mechanizmy oporności nabytej na antybiotyki z klasy tetracyklin to aktywne pompy typu efflux i ochrona rybosomu. Trzecim mechanizmem jest degradacja enzymatyczna. Geny oporności mogą być kodowane na plazmidach albo transpozonach, na przykład geny *tet(M)*, *tet(O)* i *tet(B)*, które mogą występować zarówno w przypadku drobnoustrojów Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, w tym izolatów klinicznych.

Oporność krzyżowa na inne tetracykliny jest częsta, ale zależy od mechanizmów powodujących oporność. Z powodu lepszej rozpuszczalności w tłuszczach i lepszej zdolności do przenikania przez błony komórkowe (w porównaniu z tetracykliną) doksycyklina zachowuje pewien stopień skuteczności wobec drobnoustrojów z opornością nabytą na tetracykliny przez pompy typu efflux. Jednakże oporność wywołwana przez białka ochrony rybosomu powoduje oporność krzyżową na doksycyklinę.

Poniższe wartości minimalnego stężenia hamującego (minimum inhibitory concentration, MIC) dotyczące bakterii docelowych zgromadzono w latach 2017–2018 w ramach trwających europejskich badań prowadzonych w ramach nadzoru:

Bakteryjny drobnoustroj	Pochodzenie (liczba zbadanych szczepów)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pies – układ oddechowy (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Pies – układ oddechowy (27)	0,12	0,25

Dane dotyczące antybiotykowrażliwości *Ehrlichia canis* są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym biodostępność doksycykliny wynosi 45% u psów. Szczytowa wartość stężenia wynosząca 4,5 µg/ml osiągana jest w ciągu trzech godzin po podaniu doustnym, co potwierdza, że doksycyklina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

Doksycyklina podlega szerokiej dystrybucji w organizmie z powodu swoich właściwości fizykochemicznych, ponieważ jest ona bardzo dobrze rozpuszczalna w tłuszczach. Objętość dystrybucji to 1,72 l/kg w przypadku psów, co potwierdza, że doksycyklina przenika z krwi do tkanek.

W piśmiennictwie podano, że w przypadku psów wiązanie z białkiem wynosiło 91,75% ± 0,63 oraz 91,4%.

Stężenie w tkankach, z wyłączeniem skóry, jest zazwyczaj wyższe niż stężenie w osoczu; obejmuje to narządy wydalnicze (wątrobę, nerki i jelita) oraz płuca.

Wydalanie

Po podaniu jednej dawki okres półtrwania ($T_{1/2}$) wynosi 7,84 godzin w przypadku psów. Wydalenie zachodzi w niezmienionej aktywnej postaci (90%) z kałem (około 75%) i z moczem (około 25%) oraz mniej niż 5% z dróg żółciowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Stearynian magnezu

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blistry (kompleks polichlorku winylu i chlorku acetylu i folia aluminiowa) po 10 tabletek umieszczone w pudełku tekturowym.

Tekturowe pudełko zawierające 1 blister po 10 tabletek
Teksturowe pudełko zawierające 2 blisterów po 10 tabletek
Tekturowe pudełko zawierające 10 blisterów po 10 tabletek

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe po 1 x 10 tabletek, 2 x 10 tabletek i 10 x 10 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 250 mg tabletki dla psów
hyklan doksycykliny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki zawiera:
doksycyklinę (w postaci hykanu doksycykliny)..... 250 mg

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

1 x 10 tabletek
2 x 10 tabletek
10 x 10 tabletek

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

6. WSKAZANIA LECZNICZE**7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA**

Podanie doustne.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES (-Y) KARENCJI**9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE****10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII**

Termin ważności (EXP): {miesiąc/rok}

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

17. NUMER SERII

Nr serii (LOT): {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister po 10 tabletek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 250 mg tabletki dla psów
hyklan doksycykliny

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO



3. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP: {miesiąc/rok}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

5. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA:
<Nazwa własna> 250 mg tabletki dla psów

**1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY**

Podmiot odpowiedzialny:

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 250 mg tabletki dla psów
hyklan doksycykliny

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każda tabletka zawiera:

Substancja czynna:

doksycyklinę (w postaci hykanu doksycykliny)..... 250 mg

Dwustronnie wypukłe, okrągłe tabletki w kolorze od jasnożółtego do żółtego z podziałką.
Tabletki można podzielić na dwie równe części.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie zakażeń dróg oddechowych, w tym zapalenia śluzówki nosa, zapalenia migdałków i odoskrzelowego zapalenia płuc, wywołanych przez *Bordetella bronchiseptica* oraz *Pasteurella* spp. wrażliwe na doksycyklinę.

Leczenie erlichiozy psów (choroby przenoszonej przez kleszcze) wywoływanej przez *Ehrlichia canis*.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z niewydolnością nerek lub wątroby.

Nie stosować u zwierząt, u których występują choroby powiązane z wymiotami albo dysfagią (trudnościami w połykaniu) (patrz również punkt „Działania niepożądane”).

Nie stosować u zwierząt ze stwierdzoną nadwrażliwością na światło (patrz również punkt „Działania niepożądane”).

Nie stosować u szczeniąt przed zakończeniem tworzenia się szkliwa zębów.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W bardzo rzadkich przypadkach, w raportach spontanicznych zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym wymiotów, mdłości (znak, że zwierzę może mieć nudności), ślinotoku (nadmiernego wydzielania śliny), zapalenia przełyku (podrażnienia przełyku) i biegunki.

Po leczeniu z zastosowaniem tetracykliny oraz ekspozycji na intensywne działanie promieni słonecznych albo światła ultrafioletowego może wystąpić nadwrażliwość na światło i fotodermatoza (podrażnienie skóry). (Patrz także punkt „Przeciwwskazania”).

Stosowanie tetracykliny w okresie wzrostu zębów może prowadzić do przebarwień zębów.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10 000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 leczonych zwierząt włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie doustne

Dawka wynosi 10 mg doksycykliny na kilogram masy ciała na dobę, co odpowiada jednej tabletki na 25 kilogramy masy ciała. Dawkę można podzielić na dwa podania na dobę. Czas trwania leczenia można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej po przeprowadzeniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Choroba	Schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Zakażenie dróg oddechowych	10 mg/kg na dobę	5–10 dni
Erlichioza psów	10 mg/kg na dobę	28 dni

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Aby zapewnić prawidłową dawkę, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia w celu uniknięcia przedawkowania albo podania zbyt małej dawki. Aby dostosować dawkę tabletki można dzielić na dwie równe części. Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów.

10. OKRES (-Y) KARENCJI

Nie dotyczy.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Dla lekarzy weterynarii

Zakażenie *Ehrlichia canis*: leczenie należy rozpocząć w momencie wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych. Nie zawsze możliwa jest zupełna eliminacja drobnoustroju chorobotwórczego, ale trwające 28 dni leczenie z zasady prowadzi do ustąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i zmniejszenia obciążenia bakteryjnego. Na podstawie oceny bilansu korzyści/ryzyka dokonanej przez lekarza weterynarii może być wymagany dłuższy czas leczenia, w szczególności w przypadku ciężkiej albo przewlekłej erlichiozy. Wszyscy pacjenci poddawani leczeniu powinni być regularnie monitorowani, nawet po klinicznym wyleczeniu.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Tabletki należy podawać z jedzeniem, aby uniknąć wymiotów oraz zmniejszyć prawdopodobieństwo podrażnienia przełyku.

Młodym zwierzętom należy podawać produkt z zachowaniem środków ostrożności, ponieważ tetracykliny jako klasa leków mogą powodować trwałe przebarwienie zębów, jeżeli są podawane w czasie wzrostu zębów. Piśmiennictwo w odniesieniu do ludzi wskazuje jednak, że doksycyklina powoduje te nieprawidłowości z mniejszym prawdopodobieństwem niż inne tetracykliny z uwagi na swoją zmniejszoną zdolność chelatowania wapnia.

Dla lekarzy weterynarii

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno opierać się na identyfikacji i badaniu wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na danych epidemiologicznych i wiedzy dotyczącej wrażliwości docelowych drobnoustrojów chorobotwórczych na poziomie lokalnym/regionalnym.

Stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji podanych w ulotce może zwiększyć prewalencję bakterii opornych na doksycyklinę i zmniejszyć skuteczność leczenia innymi tetracyklinami z powodu potencjału wystąpienia oporności krzyżowej.

Produkt leczniczy weterynaryjny należy stosować zgodnie z oficjalnymi krajowymi i regionalnymi wytycznymi dotyczącymi zwalczania drobnoustrojów.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na doksycyklinę albo inne tetracykliny powinny unikać kontaktu z tym produktem leczniczym weterynaryjnym, a podczas pracy z tym produktem leczniczym weterynaryjnym należy nosić środki ochrony osobistej obejmujące rękawice.

W przypadku podrażnienia skóry należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Przypadkowe spożycie, szczególnie przez dzieci, może spowodować działania niepożądane takie jak wymioty. Aby uniknąć przypadkowego spożycia, blistry należy wkładać z powrotem do opakowania zewnętrznego i przechowywać w bezpiecznym miejscu. W przypadku przypadkowego spożycia należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Ciąża i laktacja

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów na działanie teratogenne ani embriotoksyczne doksycykliny (powodujące wady rozwojowe albo deformacje zarodka). Jednakże ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących docelowych gatunków zwierząt nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doksycykliny nie należy stosować jednocześnie z innymi antybiotykami, w szczególności lekami o działaniu bakteriobójczym, takimi jak antybiotyki β -laktamowe (na przykład penicylina i ampicylina). Może wystąpić oporność krzyżowa na tetracykliny.

Okres półtrwania doksycykliny ulega skróceniu w przypadku jednoczesnego stosowania barbituranów (niektórych rodzajów leków uspokajających), fenytoiny i karbamazepiny (dwóch rodzajów leków przeciwpadaczkowych).

U pacjentów poddawanych leczeniu przeciwzakrzepowemu (lekami rozrzedzającymi krew) mogą być konieczne dostosowania dawki, ponieważ tetracykliny obniżają aktywność protrombiny w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania przyjmowanych doustnie adsorbentów, leków zobojętniających kwasy żołądkowe (leków osłaniających żołądek) oraz preparatów zawierających kationy wielowartościowe, ponieważ ograniczają dostępność doksycykliny.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki)

Wymioty mogą wystąpić u psów w przypadku podania pięciokrotności zalecanej dawki. U psów, którym podano pięciokrotność zalecanej dawki, zgłaszano zwiększoną aktywność ALT, GGT, ALP i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

15. INNE INFORMACJE

Wielkości opakowań:

1 x 10 tabletek, 2 x 10 tabletek, 10 x 10 tabletek,

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.