

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos veterinários, espécie-alvo, via de administração, titulares de autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Bélgica	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Bélgica	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Croácia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Croácia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
República Checa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
República Checa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Dinamarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Dinamarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
França	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
França	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
França	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Alemanha	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Grécia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Grécia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Grécia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Cães	Via oral

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Irlea	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Irlea	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Itália	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg compresse per cani e gatti	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Itália	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg compresse per cani	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Itália	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg compresse per cani	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Cães	Via oral

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Lituânia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletês	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Lituânia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletês	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Luxemburgo	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Luxemburgo	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimidos 100	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimidos 20	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Noruega	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Noruega	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Roménia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Roménia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Roménia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Eslováquia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Eslováquia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Espanha	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	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Espanha	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	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
Suécia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
Suécia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral

Estado membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Substância ativa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
The Netherlands	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
The Netherlands	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral
United Kingdom (Northern Ireland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Cães	Via oral
United Kingdom (Northern Ireland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos e cães	Via oral

¹ Para o Reino Unido, a partir de 1 de janeiro de 2021, a legislação da EU aplica-se apenas ao território da Irlanda do Norte (NI), na medida prevista no Protocolo sobre a Irlanda/NI.

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo da avaliação científica de Ronaxan e nomes associados (ver Anexo I)

1. Introdução

Ronaxan e nomes associados são comprimidos que contêm 20 mg, 100 mg ou 250 mg de hiclato de doxiciclina como substância ativa. A doxiciclina é uma ciclina de segunda geração de amplo espectro pertencente à família das tetraciclinas. É ativa contra um grande número de agentes patogénicos gram-positivos e gram-negativos, incluindo estirpes resistentes às tetraciclinas de primeira geração.

A 12 de agosto de 2019, a Alemanha enviou uma notificação de consulta ao abrigo do artigo 34.º, n.º 1, da Diretiva 2001/82/CE à Agência Europeia de Medicamentos (a Agência) para o Ronaxan e nomes associados. A Alemanha remeteu a questão para consulta devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros da UE que resultaram em discrepâncias na informação do medicamento Ronaxan e nomes associados.

As principais áreas de divergência na informação atual do medicamento dizem respeito às espécies-alvo, às indicações e à posologia.

Foi solicitado ao Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) que desse o seu parecer sobre esta questão e harmonizasse a informação do medicamento relativa ao Ronaxan e nomes associados.

2. Análise dos dados disponíveis

Esta consulta diz respeito aos comprimidos de Ronaxan 20 mg, 100 mg e 250 mg.

Secção 4.1 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) Espécie(s)-alvo

Para o Ronaxan 20 mg comprimidos, todos os medicamentos em causa foram autorizados para a espécie-alvo «cães e gatos», mas existiam pequenas diferenças na redação para a espécie-alvo «cães». Por conseguinte, a harmonização da espécie-alvo «cães e gatos» foi considerada aceitável.

Para o Ronaxan 100 mg comprimidos, a harmonização para «cães e gatos» foi uma extensão para a espécie-alvo gato em alguns Estados-Membros. Uma vez que o Ronaxan foi registado para utilização em gatos durante um longo período de tempo sem preocupações relativas à falta de eficácia ou segurança com base nos dados de farmacovigilância, esta harmonização foi também considerada aceitável.

Os comprimidos Ronaxan 250 mg foram autorizados para utilização em cães em todos os medicamentos abrangidos por esta consulta e, por conseguinte, não foi proposta qualquer alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), uma vez que esta já estava harmonizada.

Secção 4.2 do RCM - Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Indicação de infeções respiratórias

A indicação proposta para cães foi: «*Para o tratamento de infeções agudas e crónicas das vias respiratórias superiores e do complexo de doença respiratória infecciosa canina, incluindo rinite, amigdalite e bronquite associadas a Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*»

A indicação proposta para gatos foi: «*Para o tratamento de infeções agudas e crónicas das vias respiratórias superiores, incluindo rinite, amigdalite e bronquite associadas a Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp.*»

Para sustentar a indicação proposta para infecções respiratórias, o titular da AIM referiu os dados da concentração inibitória mínima (CIM) da doxiciclina para os agentes patogénicos alvo, os dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), incluindo uma nova análise incluída no relatório de peritos do titular da AIM, e os dados clínicos apresentados nos pedidos iniciais de autorização de introdução no mercado e na literatura publicada.

Os dados de suscetibilidade foram extraídos de programas de vigilância em França (relatórios Resapath)², na Alemanha (relatórios BVL)³, e do estudo Compath II (Morrissey, *et al* 2016⁴) e III realizado pelo grupo do Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), incluindo dados de até 12 países europeus. Este último foi considerado o dado mais relevante por incluir distribuições da CIM de diversos países.

Não existem valores de concentração crítica (*breakpoints*) estabelecidos para a *Pasteurella* spp. e a *Bordetella bronchiseptica* em gatos e cães, mas, em comparação com os valores-limite epidemiológicos provisórios de 1 µg/ml de doxiciclina para a *Pasteurella multocida* e os valores-limite epidemiológicos de 1 µg/ml de tetraciclina para a *Bordetella bronchiseptica* disponíveis no Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana, as CIM apresentadas para isolados de cães e gatos com doença respiratória recolhidas nos últimos 5 anos foram representativas para a população de tipo selvagem (CIM₉₀ geralmente ≤0,25 µg/ml para a *Pasteurella* spp. e *P. multocida* e ≤1 µg/ml para a *Bordetella bronchiseptica*). Também não se observaram tendências significativas de redução da suscetibilidade ao longo do tempo com base em comparações dos dados da CIM do Compath II (dados de 2013-2014) e do Compath III (dados de 2017-2018), dos relatórios anuais da Resapath de 2013 a 2018² e dos relatórios da BVL de 2006/2007 a 2018.

De acordo com a nova análise PK/PD fornecida pelo titular da AIM, a posologia recomendada permitiria tratar as bactérias-alvo que apresentam uma CIM <0,03 µg/ml em gatos e <0,125 µg/ml em cães. Utilizando estes valores-limite, a eficácia do tratamento seria apenas parcial contra os agentes patogénicos alvo em cães (68 % de *B. bronchiseptica* e 82 % de *Pasteurella* spp. dos cães com infecções respiratórias apresentaram uma CIM <0,125 µg/ml nos dados do Compath III) e não foi suportada em gatos (nenhum isolado de *Pasteurella* spp. de gatos com infecções respiratórias apresentaram uma CIM <0,03 µg/ml nos dados do Compath III). Isto foi considerado preocupante, mas também foi reconhecido que podem existir algumas características específicas das vias respiratórias que não são tidas em consideração na análise PK/PD, tais como concentrações potencialmente mais elevadas do medicamento no fluido do tecido epitelial, conforme indicado para a tigeciclina representativa da classe da tetraciclina em seres humanos (Rodvold, *et al*, 2017)⁵.

Os estudos clínicos realizados para o Ronaxan no âmbito dos pedidos iniciais de Autorização de Introdução no Mercado e que são relevantes para a indicação respiratória incluíram 14 ensaios não

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

controlados realizados em 1984 e 1985, incluindo 31 cães e 101 gatos observados em ambulatório na prática de vários médicos especialistas ou nas Escolas Nacionais de Veterinária de Nantes e Toulouse, bem como um ensaio comparativo em que gatos e cães foram tratados com Ronaxan ou amoxicilina. Os animais foram tratados com uma dose diária de 10 mg por kg de peso corporal (p.c) durante um período de 3 a 30 dias. Foi relatada uma taxa global de cura de 85 %, com melhoria acentuada em 13 % e 2 % de fracasso. No entanto, o apoio à eficácia obtido a partir destes ensaios foi considerado limitado devido a lacunas no delineamento do estudo (ausência de um grupo de controlo, inclusão/exclusão insuficientemente descrita de animais do estudo e parâmetros de avaliação da eficácia, ausência de diagnóstico bacteriológico e duração não uniforme do tratamento).

O titular da AIM também referiu a literatura publicada^{6,7,8,9,10,11}. Nenhuma das seis referências citadas apresentou dados de eficácia clínica considerados relevantes para a indicação proposta. No entanto, reconheceu-se que a literatura fornecida apoiava o uso de tetraciclina para tratar doenças do trato respiratório em cães e gatos. Este último foi também confirmado pela sociedade internacional para as doenças infecciosas de animais de companhia (ISCAID), que recomenda o uso de doxiciclina (na dose proposta de 10 mg por kg de p.c) como tratamento de primeira linha para as infeções bacterianas agudas e crónicas das vias respiratórias superiores em gatos e cães (Lappin *et al.* 2017)¹².

Embora os dados de eficácia fornecidos tenham sido considerados limitados, o CVMP considerou que, no quadro de uma consulta no âmbito do Artigo 34.º, pode manter-se uma indicação com base na utilização consolidada, juntamente com a ausência de evidências que mostrem a existência de risco, tais como novas informações de farmacovigilância em relação à suspeita de falta de eficácia esperada. O Ronaxan foi autorizado para o tratamento de infeções respiratórias em gatos e cães em todos os Estados-Membros onde o Ronaxan está autorizado, com uma taxa global notificada de suspeita de falta de eficácia esperada de 0,02 animais afetados por 10 000 animais tratados com base nos dados de farmacovigilância entre 1 de janeiro de 1999 e 31 de outubro de 2020. Além disso, foi reconhecido que a doxiciclina na posologia proposta é recomendada como tratamento de primeira linha para infeções do trato respiratório em cães e gatos em orientações internacionais sobre o uso de agentes antimicrobianos (Lappin *et al.* 2017)¹². Com base nisto, concluiu-se que a indicação para o tratamento de infeções respiratórias para ambas as espécies-alvo poderia ser aceite.

No entanto, a indicação harmonizada proposta pelo titular da AIM não foi considerada totalmente adequada devido ao seguinte:

Nem a indicação do complexo de doenças respiratórias infecciosas caninas (CIRDC) nem a bronquite foram incluídas em qualquer RCM autorizado a nível nacional. Estas adições não puderam ser aceites, uma vez que o objetivo de uma consulta nos termos do Artigo 34.º é harmonizar as diferenças entre as informações do medicamento nos diferentes Estados-Membros, pelo que não é possível adicionar novas indicações que não tenham sido previamente autorizadas em nenhum Estado-Membro.

A indicação harmonizada proposta incluiu infeções agudas e crónicas das vias respiratórias superiores. Uma vez que não foi feita uma diferenciação entre infeções agudas e crónicas na maioria dos RCM

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.

autorizados a nível nacional, a proposta de alargar a indicação para identificar especificamente infeções respiratórias agudas e crónicas não foi considerada adequada.

Dado que foi proposta uma indicação contra *Pasteurella* spp., não se considerou necessária uma indicação separada contra *P. multocida*.

A eliminação sugerida de infeções das vias respiratórias inferiores foi considerada questionável, uma vez que o tratamento antimicrobiano de infeções respiratórias é frequentemente indicado apenas quando a infeção afeta as vias respiratórias inferiores.

Com base no que precede, o CVMP concordou com a seguinte indicação para ambas as espécies-alvo no RCM harmonizado: «*Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia, causadas por Bordetella bronchiseptica e Pasteurella spp. suscetíveis à doxiciclina.*»

Indicação de infeções da pele

A indicação proposta para cães foi: «*Para o tratamento de infeções da pele superficiais agudas e subagudas, incluindo dermatite purulenta, associadas a Staphylococcus spp.*»

A indicação proposta para gatos foi: «*Para o tratamento de infeções da pele superficiais agudas e subagudas, incluindo dermatite purulenta associada a Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp.*».

Para sustentar as indicações propostas para infeções da pele, o titular da AIM referiu os dados da CIM relativa à doxiciclina para os agentes patogénicos alvo, os dados PK/PD e os dados clínicos apresentados nos pedidos iniciais de autorização de introdução no mercado e na literatura publicada.

Os dados de suscetibilidade foram apresentados principalmente a partir do estudo Compath III realizado pelo grupo do CEESA, incluindo dados de até 12 países europeus, mas também de programas de vigilância franceses (relatórios Resapath 2013-2018)².

Para os estafilococos em cães, o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) estabeleceu os valores de concentração crítica (breakpoints) da doxiciclina para as infeções da pele e dos tecidos moles causadas por *Staphylococcus pseudintermedius* do seguinte modo: $\leq 0,125$ µg/ml para suscetíveis, 0,25 para intermédios e $\geq 0,5$ para resistentes. Com base nestes valores de concentração crítica (breakpoints), 40,5 % dos isolados do grupo *S. intermedius* apresentados no estudo Compath III (n=440) foram considerados resistentes. O elevado nível de resistência foi também confirmado por dados publicados em França (Ganiere *et al.*, 2005)¹³ e na Dinamarca (Maand *et al.*, 2013)¹⁴, que indicam uma proporção de resistência em *S. pseudintermedius* de cães de 46 % (total n=50) e aproximadamente 40 % (total n=93), respetivamente (dados baseados em isolados recolhidos entre 2002 e 2012). De acordo com os dados do Resapath para *S. pseudintermedius* de infeções da pele e dos tecidos moles em cães, a percentagem de estirpes classificadas como sensíveis diminuiu de 90 % (n=58) em 2017 para 60 % (n=62) em 2018.

Para gatos, as CMI para *P. multocida* e *Pasteurella* spp. decorrentes de infeções da pele foram semelhantes às notificadas para infeções respiratórias (CMI₅₀=0,12 µg/ml e CMI₉₀=0,25 µg/ml). A CMI₅₀ e a CMI₉₀ notificadas para os estafilococos foram 0,06 µg/ml e 0,5 µg/ml para *S. aureus* (n=48), 0,06 µg/ml e 0,25 µg/ml para *S. felis* (n=33) e para os estafilococos coagulase-negativos (n=44), e 0,06 µg/ml e 4 µg/ml para o grupo *S. intermedius* (n=24). Não existem valores de concentração crítica

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

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

(breakpoints) disponíveis para gatos, mas com base na análise PK/PD fornecida, a posologia recomendada permitiria tratar as bactérias-alvo que apresentam uma CIM < 0,03 µg/ml em gatos. Utilizando este valor-limite, a eficácia do tratamento não foi suportada em gatos.

Os estudos clínicos realizados para o Ronaxan como parte dos pedidos iniciais de autorização de introdução no mercado incluíram 43 cães tratados devido a pioderma ou «pseudopioderma» e 22 cães e 10 gatos tratados devido a abscessos, fístulas ou feridas infetadas. A duração do tratamento variou entre 5 e 20 dias. A taxa de resposta foi de 56 % para pioderma e de 69 % para abscessos, fístulas ou feridas infetadas. O apoio à eficácia para as indicações propostas obtidas a partir destes ensaios foi considerado muito limitado devido a lacunas no delineamento do estudo (ausência de um grupo de controlo, inclusão/exclusão insuficientemente descrita de animais do estudo e parâmetros de avaliação da eficácia, falta de diagnóstico bacteriológico e duração do tratamento não uniforme). Além disso, não foram incluídos gatos com pioderma e a taxa de resposta ao tratamento da pioderma canina foi considerada baixa.

O titular da AIM também fez referência à literatura publicada, mas nenhuma das quatro referências citadas apresentou dados de eficácia clínica relevantes para a indicação proposta. Foi igualmente observado que as orientações da ISCAAID para a foliculite bacteriana superficial em cães (Hillier *et al* 2014)¹⁵ não recomendam a doxiciclina como tratamento de primeira linha, mas como uma opção de tratamento de segunda linha. Além disso, a duração do tratamento recomendada nas orientações acima mencionadas para a pioderma canina superficial é substancialmente mais longa do que a autorizada para o Ronaxan para infeções da pele (ou seja, 21 dias em comparação com 5-10 dias).

O Ronaxan não foi autorizado para o tratamento de infeções da pele na maioria dos Estados-Membros onde o medicamento se encontra autorizado. No caso dos cães, os dados de suscetibilidade demonstraram que a resistência à doxiciclina no principal agente patogénico-alvo é comum (40,5 % no grupo do *S. pseudintermedius*) e disseminada na Europa. Verificou-se uma escassez de dados clínicos para sustentar a eficácia na indicação de utilização proposta e, além disso, a incerteza sobre se a duração do tratamento autorizado seria suficiente. Para gatos, a indicação cutânea proposta não foi sustentada pelos dados PK/PD fornecidos e faltavam dados clínicos relevantes para a indicação proposta. A eficácia do Ronaxan no regime posológico proposto para a indicação proposta em cães e gatos foi considerada como tendo sido suportada de forma inadequada, o que foi considerado como sendo de especial preocupação para um antimicrobiano considerando o risco de desenvolvimento de resistência. Com base nisto, o CVMP considerou que a relação risco-benefício para as indicações cutâneas propostas em cães e gatos é negativa e que estas indicações devem ser omitidas.

Indicação para ehrlichiose

O tratamento da doença transmitida por vetores associada a *Ehrlichia canis* foi autorizado em vários Estados-Membros e a sua aprovação baseou-se em dados da literatura.

Para sustentar a indicação para o tratamento da doença transmitida por vetores associada a *E. canis* em cães, o titular da AIM referiu os dados de eficácia da literatura publicada, incluindo infeções experimentais e naturais. Estavam disponíveis oito relatórios sobre cães experimentalmente infetados com *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Os tamanhos dos grupos eram geralmente pequenos e os esquemas

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

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

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

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

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

posológicos variavam entre os estudos. Em apenas dois dos relatórios, foi utilizada a posologia proposta para o tratamento com doxiciclina. Nestes dois estudos, 8 em cada 10 cães e 4 em cada 5 cães, respetivamente, foram curados (conforme verificado pela análise negativa da reação em cadeia pela polimerase (PCR)). Nos restantes estudos, a doxiciclina foi administrada em doses mais baixas, ou dividida em duas doses diárias, ou com uma duração de tratamento mais curta. Nenhum grupo controlo foi incluído nestes estudos experimentais.

Devido a lacunas no delineamento de estudo e no fornecimento de dados, estes estudos experimentais foram considerados de apoio apenas para a indicação proposta de tratamento da doença transmitida por vetores associada a *E. canis* em cães. No entanto, os cães com manifestações clínicas de ehrlichiose monocítica canina (EMC) nestes estudos experimentais pareceram melhorar clinicamente alguns dias após o início do tratamento com doxiciclina.

Foram apresentados quatro relatórios de estudos com cães naturalmente infetados. Num destes estudos (Breitschwerdt *et al.*) (1998b)²⁴, o tratamento com doxiciclina pareceu curar os quatro cães infetados com *E. canis* (conforme verificado pela PCR negativa). No entanto, um dos cães testou novamente positivo à PCR aos 6 meses de acompanhamento e não foi possível excluir a reinfeção. Os cães deste estudo pareceram responder clinicamente ao tratamento.

Num outro estudo (Saez *et al.*) (2000)²⁵, o diagnóstico foi efetuado com base na serologia que foi considerada uma lacuna deste estudo, uma vez que o diagnóstico não foi confirmado por PCR, e sabe-se que a *Ehrlichia* spp. apresenta reatividade cruzada na serologia, pelo que não foi possível excluir a infeção por outras espécies que não a *E. canis*. Dos 93 cães incluídos, 32 foram tratados com doxiciclina na posologia proposta. Os cães com manifestações não específicas geralmente melhoraram num curto período de tempo (ou seja, 1 a 2 dias) e as contagens de plaquetas voltaram ao normal. Não foram apresentados dados sobre a depuração de *E. canis*.

O terceiro estudo (Van der Krogt (2010)²⁶ incluiu 50 cães com suspeita de infeção por *E. canis* na ilha de Curaçao. O diagnóstico foi feito com base em manifestações clínicas, hematologia e/ou teste rápido para anticorpos de imunoglobulina G. Nem todos os casos incluídos foram assim confirmados como tendo realmente uma infeção por *E. canis*. Os cães foram tratados com doxiciclina (5- 10 mg por kg p.c por dia) durante um período de uma a três semanas. Não foi possível tirar conclusões definitivas deste estudo devido a incertezas relativas ao diagnóstico e à duração do tratamento em relação ao resultado (muito poucos cães estavam disponíveis para análises de seguimento).

O quarto relatório (Villacuscusa *et al.* (2015)²⁷ incluiu 20 cães com EMC, naturalmente infetados com *E. canis*. O diagnóstico foi baseado em manifestações clínicas e serologia ou PCR. Os cães foram tratados de acordo com a posologia proposta e a maioria dos cães tratados recuperou clinicamente.

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

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

²⁷ Villacuscusa 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.

No geral, os dados da literatura citados pelo titular da AIM forneceram suporte limitado para a indicação proposta para *E. canis* em cães. Faltavam dados de suscetibilidade relevantes e não estavam disponíveis ensaios clínicos controlados para sustentar a indicação. Estavam disponíveis algumas séries de casos que pareciam indicar uma melhoria clínica em cães com EMC aguda ou subclínica tratados com doxiciclina na dose proposta. Contudo, o CVMP reconheceu que o Ronaxan foi indicado para o tratamento de infecções por *E. canis* em vários Estados-Membros sem quaisquer preocupações relativamente à falta de eficácia notificada. Por conseguinte, o CVMP concluiu que a indicação para o tratamento da ehrlichiose canina causada por *Ehrlichia canis* em cães era aceitável para o RCM harmonizado.

Para sustentar a indicação para o tratamento de doença transmitida por vetores associada a *E. canis* em gatos, o titular da AIM fez referência a dados de eficácia da literatura publicada que consistem em sete relatórios^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Três dos relatórios eram estudos de casos ou pequenas séries de casos envolvendo gatos com ehrlichiose granulocítica, causada por *Anaplasma phagocytophilum* e, por conseguinte, não foram considerados relevantes. Dois dos relatórios eram artigos de revisão e não continham dados proprietários. Restaram dois relatórios para sustentar a indicação proposta.

Na publicação de Beaufils (1999)²⁸ é descrito um estudo que inclui 11 gatos com manifestações clínicas e serologia positiva para *E. canis*. Sete gatos foram tratados com doxiciclina. Os gatos ficaram clinicamente curados após alguns dias de tratamento. Sabe-se que os anticorpos contra as riquetsioses podem ser detetados por imunofluorescência e testes de imunoabsorção enzimática (ELISA), mas que a *E. canis* pode reagir de forma cruzada com outras espécies de *Ehrlichia*. A PCR não foi utilizada para confirmar os casos neste estudo, o que é considerado uma lacuna.

Na publicação de Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹, foram incluídos 3 gatos naturalmente infetados por *E. canis* (estirpes dos Estados Unidos) e tratados com doxiciclina. Todos os gatos apresentaram resultados negativos para anticorpos específicos contra *E. canis*, mas a infeção com um organismo semelhante a *E. canis* foi confirmada por PCR. Os gatos foram tratados com doxiciclina em doses mais elevadas do que as atualmente propostas. Todos os gatos receberam outra medicação concomitantemente, incluindo prednisolona, o que pode influenciar os resultados. Os gatos melhoraram clinicamente alguns dias após o início do tratamento.

Os dados apresentados pelo titular da AIM forneceram suporte muito limitado para a indicação proposta para o tratamento da infeção por *E. canis* em gatos. Não estavam disponíveis dados farmacocinéticos ou farmacodinâmicos relevantes para sustentar a dose e a eficácia e não estavam disponíveis ensaios clínicos controlados para sustentar a indicação que se baseava em muito poucos relatórios de casos. Os dados de um único relatório, que incluiu 11 gatos, são originários da Europa e o diagnóstico nestes casos foi feito apenas a partir de serologia, pelo que não foi possível excluir uma reação cruzada com outras *Ehrlichia* spp. A cura bacteriológica após o tratamento é incerta, mas presumivelmente não completa em todos os gatos tratados. Devido a estas deficiências, o CVMP concluiu que a indicação de ehrlichiose felina deve ser omitida.

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.

Secção 4.3 do RCM – Contraindicações

O titular da AIM sugeriu uma lista de contraindicações (hipersensibilidade, insuficiência renal ou hepática, doenças associadas a vômitos ou disfagia, fotossensibilidade conhecida, utilização em cachorros e gatinhos antes da conclusão da formação do esmalte dentário) que foram todas incluídas nos RCM aprovados. O CVMP concluiu que a lista de contraindicações foi considerada aceitável com pequenos ajustes de acordo com o último modelo QRD.

Secção 4.4 do RCM – Advertências especiais para cada espécie-alvo

O titular da AIM propôs uma advertência especial no RCM harmonizado relativamente às recomendações para o tratamento de *E. canis*, incluindo uma declaração relativa à necessidade de tratar a ehrlichiose grave ou crónica durante um período superior a 28 dias. O texto derivou de diferentes secções de RCM previamente aprovados e o CVMP aceitou-o com pequenas alterações.

Secção 4.5 do RCM - Precauções especiais de utilização

O aconselhamento para administrar comprimidos com alimentos para evitar vômitos, tal como sugerido pelo titular da AIM, foi considerado aceitável e já presente nos RCM da maioria dos Estados-Membros.

Foi considerada aceitável a declaração de que o uso de tetraciclina durante o período de desenvolvimento dentário pode causar descoloração dentária.

Foram introduzidas advertências relativas à resistência antimicrobiana em conformidade com as recomendações da orientação do CVMP relativa ao RCM dos medicamentos veterinários que contêm substâncias antimicrobianas (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

O texto proposto pelo titular da AIM para «*Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais*» foi revisto em conformidade com a orientação do CVMP sobre a segurança do utilizador de medicamentos veterinários e com o último modelo QRD e alargado de modo a incluir também informações sobre o risco de sensibilização cruzada e informações sobre potenciais reações adversas em relação à ingestão acidental.

Secção 4.6 do RCM - Reações adversas (frequência e gravidade)

Foram incluídas reações adversas relevantes indicadas nos RCM autorizados a nível nacional. Foi aceite uma frequência «muito rara» para reações adversas gastrointestinais, com base em dados de farmacovigilância pós-comercialização no mercado. Na ausência de dados de estudos clínicos sólidos, o CVMP concluiu ser provável que estivesse disponível uma frequência mais representativa a partir dos dados de farmacovigilância, dada a utilização generalizada do medicamento desde a sua autorização.

Secção 4.7 do RCM - Utilização durante a gestação, lactação ou postura de ovos

O titular da AIM sugeriu não recomendar a utilização de Ronaxan durante a gestação e de acordo com os RCM anteriormente aprovados, tendo esta proposta sido apoiada pelo CVMP.

Secção 4.8 do RCM – Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em relação à interação com anticonvulsivos, foi sugerida a inclusão de carbamazepina além dos barbitúricos e fenitoína. Além disso, observou-se que, em alguns Estados-Membros, foi incluída nos RCM uma advertência de que a doxiciclina pode aumentar o efeito dos agentes antitrombóticos, uma vez que as tetraciclina deprimem a atividade plasmática da protrombina. Além disso, foi sugerida a inclusão de uma declaração geral de que os cationes multivalentes (tais como o cálcio, o magnésio, o

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

alumínio e o ferro) reduzem a absorção da doxiciclina, tal como referido nos RCM em vários Estados-Membros.

Embora não tenha sido fornecida literatura científica para justificar as redações propostas acima, as interações descritas são bem conhecidas na prática veterinária. Por conseguinte, o CVMP sugeriu manter esta informação no RCM harmonizado.

Secção 4.9 do RCM - Posologia e via de administração

Relativamente ao regime posológico, a proposta para todas as indicações foi de 10 mg por kg de peso corporal por dia para cães e gatos. A duração do tratamento proposto foi de 7 dias para infeções respiratórias agudas, 10 dias para infeções respiratórias crónicas, 21 dias para infeções da pele e 28 dias para ehrlichiose.

Para sustentar a posologia proposta, o titular da AIM referiu as propriedades PK/PD da doxiciclina tal como apresentadas nos pedidos iniciais de Autorização de Introdução no Mercado, uma nova análise PK/PD, bem como a literatura publicada.

A nova análise PK/PD realizada pelo titular da AIM, com base na dose de 10 mg por kg p.c por dia, demonstrou que uma CIM de 0,125 µg/ml para cães e 0,03 µg/ml para gatos proporcionou uma probabilidade de alcançar o objetivo de, pelo menos, 90%.

No caso dos cães, a análise PK/PD forneceu algum suporte para a eficácia da dose de 10 mg por kg p.c, embora houvesse indicações de que poderia ser preferível uma dose mais elevada, uma vez que o valor-limite de 0,125 µg/ml não abrangia toda a população do tipo selvagem relativamente aos agentes patogénicos alvo. No entanto, observou-se que este também era o caso da dose mais elevada de 20 mg por kg p.c autorizada em dois Estados-Membros. Para os gatos, a análise PK/PD não sustentou a dose de 10 mg por kg p.c devido a uma maior ligação às proteínas em gatos em comparação com os cães. Além disso, com a dose mais elevada de 20 mg por kg p.c, a maioria dos agentes patogénicos alvo tem CIM acima do valor-limite PK/PD (0,06 µg/ml para a dose de 20 mg/kg).

Não estavam disponíveis estudos clínicos de caracterização da dose dos pedidos iniciais de Autorização de Introdução no Mercado. A dose de 10 mg por kg p.c por dia foi utilizada nos ensaios clínicos originais para o tratamento de infeções respiratórias e da pele, mas não foi possível tirar conclusões sólidas sobre a eficácia destes ensaios devido a lacunas nos delineamento dos estudos. No entanto, poderia ser obtido algum suporte para a dose de 10 mg por kg p.c por dia através da série de casos apresentada como apoio à eficácia contra a ehrlichiose canina. Além disso, observou-se também que é recomendada uma dose de 10 mg por kg p.c por dia em orientações consensuais internacionais sobre o tratamento de infeções respiratórias (Lappin *et al*, 2017)¹².

Em conclusão, a análise PK/PD forneceu algum suporte para a dose de 10 mg por kg p.c por dia em cães, mas não em gatos. O aumento da dose para 20 mg por kg p.c não aumentaria substancialmente a proporção de isolados bacterianos que são considerados «suscetíveis» à doxiciclina para cães e gatos e haveria o risco de um aumento da dose poder levar a uma redução da tolerância gastrointestinal ao medicamento (Savadelis *et al*, 2018)³⁵. Com base nisso e no facto de a dose de 10 mg por kg p.c por dia ter sido autorizada na maioria dos Estados-Membros onde é utilizada há vários anos em cães e gatos, sem quaisquer preocupações relativamente às notificações de falta de eficácia, o CVMP concluiu que a dose de 10 mg por kg p.c para o tratamento de infeções respiratórias em cães e gatos e de ehrlichiose em cães poderia ser aceite.

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.

Relativamente à duração do tratamento, não se considerou adequado alargar a indicação respiratória para identificar especificamente infeções respiratórias agudas e crónicas e, por conseguinte, o CVMP concluiu que não foram aceites recomendações posológicas separadas para infeções agudas e crónicas. Com base nas durações de tratamento atualmente aprovadas, o CVMP concluiu que a duração do tratamento para infeções do trato respiratório em cães e gatos deve ser de 5-10 dias. Esta duração de tratamento também permitiria que a avaliação clínica fosse feita pelo médico veterinário, sem estipular uma duração de tratamento mais longa que poderia não ser necessário.

Para as infeções da pele, o titular da AIM propôs uma duração do tratamento de 21 dias com referência às recomendações da ISCAID (Hillier *et al.* 2014)¹⁵. Esta foi uma nova duração do tratamento não incluída em nenhum dos RCM atualmente autorizados, pelo que a sua aceitação não foi possível no âmbito deste procedimento. Contudo, o CVMP concluiu que a relação risco-benefício para a indicação para infeções da pele em gatos e cães é negativa e qualquer referência a esta indicação na informação do medicamento deve ser omitida.

Para o tratamento de *E. canis* em cães, a duração do tratamento proposta de 28 dias, conforme anteriormente aprovado em vários Estados-Membros, foi considerada aceitável pelo CVMP. Embora pudessem ser identificadas deficiências nos dados clínicos apresentados, o CVMP concluiu que os estudos disponibilizados poderiam fornecer um suporte razoável para esta duração do tratamento.

Secção 4.10 do RCM – Sobredosagem

O texto sugerido pelo titular da AIM para a secção 4.10 do RCM harmonizado para os comprimidos Ronaxan foi fundido a partir dos RCM em todos os Estados-Membros onde o Ronaxan está autorizado. Os dados originaram-se dos estudos de segurança no animal-alvo incluídos nos pedidos iniciais de Autorização de Introdução no Mercado. O CVMP considerou a redação aceitável, com pequenas alterações.

Secção 5.1 do RCM – Propriedades farmacodinâmicas

O texto proposto para esta secção foi atualizado em conformidade com a orientação do CVMP relativa ao RCM dos medicamentos veterinários que contêm substâncias antimicrobianas (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Foram incluídas informações adequadas sobre genética molecular da resistência adquirida aos antimicrobianos e dados de suscetibilidade para bactérias-alvo. O CVMP concluiu que o texto proposto era aceitável com alterações (ou seja, adição de informação sobre quando os dados de suscetibilidade foram recolhidos, eliminação de dados de suscetibilidade para os agentes patogénicos alvo que já não estão incluídos nas indicações, eliminação da declaração de que não foi detetada coresistência e eliminação da referência aos valores-limite PK/PD, uma vez que esta informação foi considerada difícil de interpretar pelo prescriptor).

Secção 5.2 do RCM – Farmacocinética

O CVMP concluiu que o texto proposto pelo titular da AIM para esta secção no que respeita à absorção, distribuição e eliminação, foi considerado aceitável com alterações.

3. Avaliação risco-benefício

Introdução

Esta avaliação risco-benefício realiza-se no contexto do Artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, a fim de harmonizar na UE as condições de autorização para o medicamento veterinário Ronaxan e designações associadas. A consulta leva à harmonização completa da informação do medicamento. Esta avaliação centra-se em questões relativas à harmonização que podem alterar a relação risco-benefício.

Ronaxan é um medicamento sob a forma de comprimidos que contêm 20 mg, 100 mg ou 250 mg de hclato de doxiciclina como substância ativa. A doxiciclina pertence à família das tetraciclinas e é ativa contra um grande número de agentes patogénicos gram-positivos e gram-negativos.

Avaliação dos benefícios

As seguintes indicações para o Ronaxan podem ser sustentadas com base nos dados fornecidos:

Cães:

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia, causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetíveis à doxiciclina.

Para o tratamento da ehrlichiose canina causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos:

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia, causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetíveis à doxiciclina.

Para sustentar a indicação para o tratamento de infeções respiratórias, o titular da Autorização de Introdução no Mercado forneceu uma combinação de dados de suscetibilidade *in vitro*, dados farmacocinéticos, uma abordagem de modelização PK/PD, dados de eficácia clínica do pedido inicial de Autorização de Introdução no Mercado do Ronaxan e justificações da literatura.

A indicação para o tratamento da ehrlichiose em cães foi sustentada por dados de eficácia publicados.

O regime posológico foi sustentado por uma abordagem PK/PD, incluindo dados de suscetibilidade atualizados para as bactérias-alvo e/ou justificações da literatura.

Avaliação dos riscos

Os regimes posológicos recomendados não foram aumentados para além dos já autorizados e as indicações não foram alargadas em relação às já autorizadas. Por conseguinte, a avaliação da segurança dos animais-alvo, dos riscos para o ambiente e da segurança dos utilizadores não apresentou novas questões.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

A informação do medicamento harmonizada de Ronaxan contém a informação necessária para assegurar a utilização segura e eficaz do produto nas espécies animais-alvo.

As advertências e precauções propostas na informação do medicamento são consideradas adequadas para garantir a segurança do produto para os animais-alvo e para os utilizadores.

As precauções de utilização em animais foram complementadas de modo a ter em conta as recomendações atuais sobre precauções relativamente aos riscos relacionados com a resistência antimicrobiana. Além disso, as informações relativas aos dados de resistência e suscetibilidade para as bactérias-alvo foram atualizadas em conformidade com a orientação do CVMP relativa ao RCM dos medicamentos veterinários que contêm substâncias antimicrobianas (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Foi incluída na secção 4.6 do RCM uma declaração de que o uso de tetraciclinas durante o período de desenvolvimento dentário pode causar descoloração dos dentes e uma contra-indicação na secção 4.3 do RCM de não utilizar o medicamento em cachorros e gatinhos antes de completarem a formação do esmalte dentário.

Avaliação e conclusões sobre a relação risco-benefício

Foram fornecidos dados para sustentar que o Ronaxan é eficaz no tratamento de infeções respiratórias em cães e gatos e de ehrlichiose em cães. A situação de resistência para os agentes patogénicos alvo listados para a indicação respiratória foi considerada favorável.

Não foram apresentados dados que possam questionar se o Ronaxan é bem tolerado pelos animais-alvo e se apresenta riscos para os utilizadores e para o ambiente quando utilizado como recomendado. Foram incluídas precauções adequadas na informação do medicamento.

Tendo considerado os fundamentos para a consulta e os dados fornecidos pelo titular da AIM, o CVMP concluiu que a relação risco-benefício do medicamento veterinário permanece positiva, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que:

- o CVMP considerou como âmbito do procedimento de consulta a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo;
- o CVMP examinou o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado e considerou a totalidade dos dados submetidos;

o CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para o Ronaxan e nomes associados, como referido no Anexo I, para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 20 mg comprimidos para cães e gatos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém:

Substância Ativa:

Doxiciclina (hiclato) 20 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Comprimido redondo biconvexo, cor amarelo - amarelo claro.

Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães) e Felinos (Gatos).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Cães

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

Para o tratamento da erliquiose canina causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

4.3 Contra-indicações

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a animais com insuficiência renal ou hepática.

Não administrar a animais com doenças associadas a vômitos ou disfagia (ver também secção 4.6).

Não administrar a animais com fotossensibilidade conhecida (ver também secção 4.6).

Não usar em cachorros e gatinhos antes da conclusão da formação do esmalte dos dentes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Infeção por *Ehrlichia canis*: o tratamento deve ser iniciado no início dos sinais clínicos. A erradicação completa do patógeno nem sempre é alcançada, mas o tratamento por 28 dias geralmente leva à resolução dos sinais clínicos e à redução da carga bacteriana. Uma maior duração do tratamento, com base numa avaliação de risco-benefício pelo médico veterinário responsável, pode ser necessária, particularmente na erliquiose grave ou crónica. Todos os animais tratados devem ser monitorados regularmente, mesmo após a cura clínica.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos e reduzir a probabilidade de irritação esofágica.

O medicamento veterinário deve ser administrado com cautela a animais jovens, uma vez que as tetraciclinas, como classe, podem causar descoloração permanente dos dentes, quando administradas durante o desenvolvimento dentário. No entanto, a literatura humana indica que a doxiciclina é menos provável do que outras tetraciclinas causar essas anormalidades, devido à sua capacidade reduzida de quelar cálcio.

A utilização do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e testes de sensibilidade dos patógenos alvo. Se isso não for possível, o uso da terapia com medicamento veterinário deve ser baseado em dados epidemiológicos locais relativos à informação e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível local / regional.

O uso do medicamento veterinário em desacordo com as instruções fornecidas no resumo das características do medicamento (RCM) pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à doxiciclina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outras tetraciclinas, devido ao potencial de resistência cruzada.

A utilização do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

Pessoas com hipersensibilidade conhecida à doxiciclina ou outras tetraciclinas devem evitar o contato com o medicamento veterinário e equipamento de proteção individual composto por luvas deve ser usado durante o manuseio do medicamento veterinário.

Em caso de irritação cutânea, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

A ingestão acidental, especialmente por crianças, pode causar reações adversas, como vômitos. Para evitar ingestão acidental, os blisters devem ser inseridos de volta na embalagem externa e mantidos em local seguro. Em caso de ingestão acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Reações adversas gastrointestinais, incluindo vômitos, náuseas, salivação, esofagite e diarreia, foram relatadas muito raramente em notificações espontâneas. A fotossensibilidade e a fotodermatite podem ocorrer após a terapia com tetraciclina, após a exposição à luz solar intensa ou à luz ultravioleta. (consultar também a seção 4.3). O uso de tetraciclina durante o período de desenvolvimento do dente pode levar à descoloração do dente.

A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção:

- muito comum (mais de 1 em 10 animais tratados exibindo reação (ões) adversa (s))
- comum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- incomum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- raro (mais de 1, mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- muito raro (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Os estudos laboratoriais em ratos e coelhos não produziram qualquer evidência de efeitos teratogênicos ou embriotóxicos da doxiciclina. No entanto, como não há informações disponíveis nas espécies-alvo, o uso

não é recomendado durante a gestação. Usar apenas de acordo com a avaliação risco-benefício efetuada pelo médico veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar com outros antibióticos, especialmente bactericidas como os β -lactâmicos. O tempo de semivida da doxiciclina é reduzido quando administrada concomitantemente com barbitúricos ou fenitoína.

A administração simultânea, por via oral, de doxiciclina e preparações à base de gel de alumínio ou sais de ferro origina uma redução da biodisponibilidade da substância ativa.

No contexto da terapêutica veterinária de cães a probabilidade desta ocorrência é extremamente fraca.

4.9 Posologia e via de administração

Administração oral.

A dosagem é de 10 mg de doxiciclina por kg de peso corporal por dia, correspondendo a um comprimido por 2 kg de peso corporal. Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. A dosagem pode ser dividida em duas administrações diárias. A duração do tratamento pode ser adaptada dependendo da resposta clínica, após avaliação benefício / risco pelo médico veterinário.

Doença	Dosagem	Duração do tratamento
Infeção do trato respiratório	10 mg/kg por dia	5-10 dias
Ehrlichiosis Canina	10 mg/kg por dia	28 dias

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Pode ocorrer vômito em cães com 5 vezes a dose recomendada. Níveis aumentados de ALT, GGT, ALP e bilirrubina total foram relatados em cães com sobredosagem de 5 vezes.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibiótico tetraciclina

Código ATCVet: QJ01AA02

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A doxiciclina é um antibiótico de amplo espectro da classe das tetraciclina, ativo contra um grande número de bactérias gram positivas e gram negativas, incluindo espécies aeróbias e anaeróbicas.

A doxiciclina inibe a síntese de proteínas bacterianas ao se ligar às subunidades ribossômicas 30-S. Isso interfere com a ligação do aminoacetil-tRNA ao sítio aceitador no complexo do ribossoma do mRNA e evita o acoplamento de aminoácidos às cadeias de peptídeos em alongamento; A doxiciclina tem uma atividade predominantemente bacteriostática.

A penetração da doxiciclina na célula bacteriana ocorre tanto por transporte ativo quanto por difusão passiva.

Os principais mecanismos de resistência adquirida aos antibióticos da classe das tetraciclina incluem efluxo ativo e proteção ribossomal. Um terceiro mecanismo é a degradação enzimática. Os genes que

medeiam a resistência podem ser transportados em plasmídeos ou transposons. Existem muitas classes de genes que codificam, quanto à resistência à tetraciclina. Exemplos de vários genes de resistência são tet (A), tet (B), exemplo, tet (M), tet (O) e tet (SB) que podem ser encontrados em organismos gram-positivos e gram-negativos, incluindo isolados clínicos.

Os dados de suscetibilidade aos antibióticos para *Ehrlichia canis* são limitados.

A resistência cruzada a outras tetraciclinas é comum, mas pode ocorrer dependendo do mecanismo que confere resistência. Devido à maior lipossolubilidade e maior capacidade de passagem através das membranas celulares (em comparação com a tetraciclina), a doxiciclina mantém um certo grau de eficácia contra microrganismos com resistência adquirida às tetraciclinas via bombas de efluxo. No entanto, a resistência mediada por proteínas de proteção ribossomal confere resistência cruzada à doxiciclina. Até o momento, a ocorrência de co-resistência não foi relatada.

Os seguintes valores MIC para as bactérias-alvo foram coletados entre 2017 e 2018 como parte dos estudos de vigilância europeus em andamento:

Patógeno bacteriano	Origem (número de estirpes testadas)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Cão – trato reespiratório (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Gato – trato reespiratório (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Cão – trato reespiratório (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Gato – trato reespiratório (77)	0,12	0,25

Os dados de suscetibilidade aos antibióticos para *Ehrlichia canis* são limitados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a biodisponibilidade da doxiciclina é de 45% em cães e 48% em gatos. As concentrações máximas de 4,5 µg / ml (cães) e 3,8 µg / ml (gatos) são atingidas dentro de 3 horas após a administração oral, apoiando que a doxiciclina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal.

Distribuição

A doxiciclina encontra-se amplamente distribuída no organismo devido às suas características físico-químicas, pois é altamente lipossolúvel. O volume de distribuição é de 1,72 l / kg em cães e 0,9 l / kg em gatos, apoiando a difusão da doxiciclina do sangue para os tecidos. A ligação às proteínas em cães é relatada como 91,75% ± 0,63 e 91,4% na literatura. Em gatos, uma publicação relata uma ligação às proteínas de 98,35% (+/- 0,24).

As concentrações nos tecidos, com exceção da pele, são geralmente superiores aos níveis plasmáticos, incluindo os órgãos de excreção (fígado, rim e intestinos) e para os pulmões.

Eliminação

Após uma única administração, a semivida de eliminação (T_{1/2}) é de 7,84 horas e 5,82 horas, em cães e gatos, respetivamente. A excreção ocorre na forma ativa inalterada (90%) através das fezes (aproximadamente 75%), através da urina (aproximadamente 25%) e menos de 5% através das vias biliares.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulose microcristalina.

Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades principais

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 ° C.

Manter o blister dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Blisters (complexo de cloreto de polivinila e acetila e folha de alumínio) de 10 comprimidos embalados em caixa de cartão.

Caixa de cartão contendo 2 blisters de 10 comprimidos

Caixa de cartão contendo 5 blisters de 10 comprimidos

Caixa de cartão contendo 10 blisters de 10 comprimidos

Caixa de cartão contendo 50 blisters de 10 comprimidos

Caixa de cartão contendo 100 blisters de 10 comprimidos

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

para ser completado nacionalmente

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

para ser completado nacionalmente

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Caixa com 2 x 10 comprimidos, 5 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos, 50 x 10 comprimidos e 100 x 10 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 20 mg comprimidos para cães e gatos

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS
--

Cada comprimido contém:

Substância Ativa:

Doxiciclina (hiclato) 20 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

2 x 10 comprimidos

5 x 10 comprimidos

10 x 10 comprimidos

50 x 10 comprimidos

100 x 10 comprimidos

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães) e Felinos (Gatos).

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO
--

Administração oral.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO
--

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ° C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

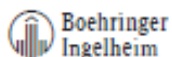
**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de PVC/alumínio, contendo 10 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 20 mg comprimidos para cães e gatos

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO



3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

5. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
<Nome fantasia> 20 mg comprimidos para cães e gatos

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:
para ser completado nacionalmente

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
França

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 20 mg comprimidos para cães e gatos

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada comprimido contém:

Substância Ativa:
Doxiciclina (hiclato) 20 mg

Comprimido redondo biconvexo, cor amarelo - amarelo claro.
Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Cães

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

Para o tratamento da erliquiose canina causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.
Não administrar a animais com insuficiência renal ou hepática.
Não administrar a animais com doenças associadas a vômitos ou disfagia (ver também secção 4.6).
Não administrar a animais com fotossensibilidade conhecida (ver também secção 4.6).
Não usar em cachorros e gatinhos antes da conclusão da formação do esmalte dos dentes.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Reações adversas gastrointestinais, incluindo vômitos, náuseas, salivação, esofagite e diarreia, foram relatadas muito raramente em notificações espontâneas. A fotossensibilidade e a fotodermatite podem ocorrer após a terapia com tetraciclina, após a exposição à luz solar intensa ou à luz ultravioleta. (consultar também a seção 4.3). O uso de tetraciclina durante o período de desenvolvimento do dente pode levar à descoloração do dente.

A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção:

- muito comum (mais de 1 em 10 animais tratados exibindo reação (ões) adversa (s))
- comum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- incomum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- raro (mais de 1, mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- muito raro (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães) e Felinos (Gatos).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Administração oral.

A dosagem é de 10 mg de doxiciclina por kg de peso corporal por dia, correspondendo a um comprimido por 2 kg de peso corporal. Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. A dosagem pode ser dividida em duas administrações diárias. A duração do tratamento pode ser adaptada dependendo da resposta clínica, após avaliação benefício / risco pelo médico veterinário.

Doença	Dosagem	Duração do tratamento
Infeção do trato respiratório	10 mg/kg por dia	5-10 dias
Ehrlichiosis Canina	10 mg/kg por dia	28 dias

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não conservar acima de 25 ° C.

Manter o blister dentro da embalagem exterior.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem depois de EXP. A validade refere-se ao último dia do mês.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie-alvo:

Para o médico veterinário

Infeção por *Ehrlichia canis*: o tratamento deve ser iniciado no início dos sinais clínicos. A erradicação completa do patógeno nem sempre é alcançada, mas o tratamento por 28 dias geralmente leva à resolução dos sinais clínicos e à redução da carga bacteriana. Uma maior duração do tratamento, com base numa avaliação de risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável, pode ser necessária, particularmente na erliquiose grave ou crónica. Todos os pacientes tratados devem ser monitorados regularmente, mesmo após a cura clínica.

Precauções especiais para utilização em animais:

Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos e reduzir a probabilidade de irritação esofágica.

O medicamento veterinário deve ser administrado com cautela a animais jovens, uma vez que as tetraciclina, como classe, podem causar descoloração permanente dos dentes, quando administradas durante o desenvolvimento dentário. No entanto, a literatura humana indica que a doxiciclina é menos provável do que outras tetraciclina causar essas anormalidades, devido à sua capacidade reduzida de quelar cálcio.

Para o médico veterinário

A utilização do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e testes de sensibilidade dos patógenos alvo. Se isso não for possível, o uso da terapia com medicamento veterinário deve ser baseado em dados epidemiológicos locais relativos à informação e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível local / regional

O uso do medicamento veterinário em desacordo com as instruções fornecidas no folheto do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à doxiciclina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outras tetraciclina, devido ao potencial de resistência cruzada.

A utilização do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

Precauções especiais a serem tomadas pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Pessoas com hipersensibilidade conhecida à doxiciclina ou outras tetraciclina devem evitar o contato com o medicamento veterinário e equipamento de proteção individual composto por luvas deve ser usado durante o manuseio do medicamento veterinário.

Em caso de irritação cutânea, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

A ingestão acidental, especialmente por crianças, pode causar reações adversas, como vômitos. Para evitar ingestão acidental, os blisters devem ser inseridos de volta na embalagem externa e mantidos em local seguro. Em caso de ingestão acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

Gestação e lactação:

Os estudos laboratoriais em ratos e coelhos não produziram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou embriotóxicos (malformações ou deformidades do embrião) da doxiciclina. No entanto, como não há informações disponíveis nas espécies-alvo, o uso não é recomendado durante a gestação.

Use apenas de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação:

A doxiciclina não deve ser usada concomitantemente com outros antibióticos, especialmente medicamentos bactericidas, como os β -lactâmicos (por exemplo, penicilina, ampicilina). Pode ocorrer resistência cruzada às tetraciclina.

A semivida da doxiciclina é reduzida pela administração simultânea de certos antiepilépticos, barbitúricos (alguns tipos de sedativos ou tranquilizantes), fenitoína e carbamazepina (dois tipos de medicamentos antiepilépticos).

Ajustes posológicos podem ser necessários em indivíduos sob terapia anticoagulante (anticoagulantes), pois as tetraciclina deprimem a atividade plasmática da protrombina.

A administração simultânea de absorventes orais, antiácidos (protetores para o estômago) e preparações incluindo catiões multivalentes deve ser evitada, pois reduzem a disponibilidade de doxiciclina.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Pode ocorrer vômito em cães com 5 vezes a dose recomendada. Níveis aumentados de ALT, GGT, ALP e bilirrubina total foram relatados em cães com sobredosagem de 5 vezes.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico veterinário como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Essas medidas devem ajudar a proteger o meio ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

para ser completado nacionalmente

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Apresentações:

2 x 10 comprimidos, 5 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos, 50 x 10 comprimidos ou 100 x 10 comprimidos.

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

Para qualquer informação sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 100 mg comprimidos para cães e gatos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém:

Substância Ativa:

Doxiciclina (hiclato) 100 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Comprimido redondo biconvexo, cor amarelo - amarelo claro.

Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães) e Felinos (Gatos).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Cães

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

Para o tratamento da erliquiose canina causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

4.3 Contra-indicações

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a animais com insuficiência renal ou hepática.

Não administrar a animais com doenças associadas a vômitos ou disfagia (ver também secção 4.6).

Não administrar a animais com fotossensibilidade conhecida (ver também secção 4.6).

Não usar em cachorros e gatinhos antes da conclusão da formação do esmalte dos dentes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Infeção por *Ehrlichia canis*: o tratamento deve ser iniciado no início dos sinais clínicos. A erradicação completa do patógeno nem sempre é alcançada, mas o tratamento por 28 dias geralmente leva à resolução dos sinais clínicos e à redução da carga bacteriana. Uma maior duração do tratamento, com base uma avaliação de risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável, pode ser necessária, particularmente na erliquiose grave ou crónica. Todos os animais tratados devem ser monitorados regularmente, mesmo após a cura clínica.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos e reduzir a probabilidade de irritação esofágica.

O medicamento veterinário deve ser administrado com cautela a animais jovens, uma vez que as tetraciclina, como classe, podem causar descoloração permanente dos dentes, quando administradas durante o desenvolvimento dentário. No entanto, a literatura humana indica que a doxiciclina é menos provável do que outras tetraciclina causar essas anormalidades, devido à sua capacidade reduzida de quelar cálcio.

A utilização do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e testes de sensibilidade dos patógenos alvo. Se isso não for possível, o uso da terapia com medicamento veterinário deve ser baseado em dados epidemiológicos locais relativos à informação e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível local / regional.

O uso do medicamento veterinário em desacordo com as instruções fornecidas no resumo das características do medicamento (RCM) pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à doxiciclina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outras tetraciclina, devido ao potencial de resistência cruzada.

A utilização do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

Pessoas com hipersensibilidade conhecida à doxiciclina ou outras tetraciclina devem evitar o contato com o medicamento veterinário e equipamento de proteção individual composto por luvas deve ser usado durante o manuseio do medicamento veterinário.

Em caso de irritação cutânea, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

A ingestão acidental, especialmente por crianças, pode causar reações adversas, como vômitos. Para evitar ingestão acidental, os blisters devem ser inseridos de volta na embalagem externa e mantidos em local seguro. Em caso de ingestão acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Reações adversas gastrointestinais, incluindo vômitos, náuseas, salivação, esofagite e diarreia, foram relatadas muito raramente em notificações espontâneas. A fotossensibilidade e a fotodermatite podem ocorrer após a terapia com tetraciclina, após a exposição à luz solar intensa ou à luz ultravioleta. (consultar também a seção 4.3). O uso de tetraciclina durante o período de desenvolvimento do dente pode levar à descoloração do dente.

A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção:

- muito comum (mais de 1 em 10 animais tratados exibindo reação (ões) adversa (s))
- comum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- incomum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- raro (mais de 1, mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- muito raro (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Os estudos laboratoriais em ratos e coelhos não produziram qualquer evidência de efeitos teratogênicos ou embriotóxicos da doxiciclina. No entanto, como não há informações disponíveis nas espécies-alvo, o uso não é recomendado durante a gestação. Usar apenas de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar com outros antibióticos, especialmente bactericidas como os β -lactâmicos. O tempo de semivida da doxiciclina é reduzido quando administrada concomitantemente com barbitúricos ou fenitoína.

A administração simultânea, por via oral, de doxiciclina e preparações à base de gel de alumínio ou sais de ferro origina uma redução da biodisponibilidade da substância ativa.

No contexto da terapêutica veterinária de cães a probabilidade desta ocorrência é extremamente fraca.

4.9 Posologia e via de administração

Administração oral

A dosagem é de 10 mg de doxiciclina por kg de peso corporal por dia, correspondendo a um comprimido por 10 kg de peso corporal. Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. A dosagem pode ser dividida em duas administrações diárias. A duração do tratamento pode ser adaptada dependendo da resposta clínica, após avaliação benefício / risco pelo médico veterinário.

Doença	Dosagem	Duração do tratamento
Infeção do trato respiratório	10 mg/kg por dia	5-10 dias
Ehrlichiosis Canina	10 mg/kg por dia	28 dias

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Pode ocorrer vômito em cães com 5 vezes a dose recomendada. Níveis aumentados de ALT, GGT, ALP e bilirrubina total foram relatados em cães com sobredosagem de 5 vezes.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibiótico tetraciclina

Código ATCVet: QJ01AA02

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A doxiciclina é um antibiótico de amplo espectro da classe das tetraciclinas, ativo contra um grande número de bactérias gram positivas e gram negativas, incluindo espécies aeróbias e anaeróbicas.

A doxiciclina inibe a síntese de proteínas bacterianas ao se ligar às subunidades ribossômicas 30-S. Isso interfere com a ligação do aminoacetil-tRNA ao sítio aceitador no complexo do ribossoma do mRNA e evita o acoplamento de aminoácidos às cadeias de peptídeos em alongamento; A doxiciclina tem uma atividade predominantemente bacteriostática.

A penetração da doxiciclina na célula bacteriana ocorre tanto por transporte ativo quanto por difusão passiva.

Os principais mecanismos de resistência adquirida aos antibióticos da classe das tetraciclina incluem efluxo ativo e proteção ribossomal. Um terceiro mecanismo é a degradação enzimática. Os genes que medeiam a resistência podem ser transportados em plasmídeos ou transposons. Existem muitas classes de genes que codificam, quanto à resistência à tetraciclina. Exemplos de vários genes de resistência são tet (A), tet (B), exemplo, tet (M), tet (O) e tet (SB) que podem ser encontrados em organismos gram-positivos e gram-negativos, incluindo isolados clínicos.

Os dados de suscetibilidade aos antibióticos para *Ehrlichia canis* são limitados.

A resistência cruzada a outras tetraciclina é comum, mas pode ocorrer dependendo do mecanismo que confere resistência. Devido à maior lipossolubilidade e maior capacidade de passagem através das membranas celulares (em comparação com a tetraciclina), a doxiciclina mantém um certo grau de eficácia contra microrganismos com resistência adquirida às tetraciclina via bombas de efluxo. No entanto, a resistência mediada por proteínas de proteção ribossomal confere resistência cruzada à doxiciclina.

Até o momento, a ocorrência de co-resistência não foi relatada.

Os seguintes valores MIC para as bactérias-alvo foram coletados entre 2017 e 2018 como parte dos estudos de vigilância europeus em andamento:

Patógeno bacteriano	Origem (número de estirpes testadas)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Cão – trato respiratório (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Gato – trato respiratório (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Cão – trato respiratório (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Gato – trato respiratório (77)	0,12	0,25

Os dados de suscetibilidade aos antibióticos para *Ehrlichia canis* são limitados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a biodisponibilidade da doxiciclina é de 45% em cães e 48% em gatos. As concentrações máximas de 4,5 µg / ml (cães) e 3,8 µg / ml (gatos) são atingidas dentro de 3 horas após a administração oral, apoiando que a doxiciclina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal.

Distribuição

A doxiciclina encontra-se amplamente distribuída no organismo devido às suas características físico-químicas, pois é altamente lipossolúvel. O volume de distribuição é de 1,72 l / kg em cães e 0,9 l / kg em gatos, apoiando a difusão da doxiciclina do sangue para os tecidos. A ligação às proteínas em cães é relatada como 91,75% ± 0,63 e 91,4% na literatura. Em gatos, uma publicação relata uma ligação às proteínas de 98,35% (+/- 0,24).

As concentrações nos tecidos, com exceção da pele, são geralmente superiores aos níveis plasmáticos, incluindo os órgãos de excreção (fígado, rim e intestinos) e para os pulmões.

Eliminação

Após uma única administração, a semivida de eliminação (T_{1/2}) é de 7,84 horas e 5,82 horas, em cães e gatos, respectivamente. A excreção ocorre na forma ativa inalterada (90%) através das fezes (aproximadamente 75%), através da urina (aproximadamente 25%) e menos de 5% através das vias biliares.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulose microcristalina.
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades principais

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 ° C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Blisters (complexo de cloreto de polivinila e acetila e folha de alumínio) de 10 ou 50 comprimidos embalados em caixa de cartão.

Caixa de cartão contendo 1 blister de 50 comprimidos
Caixa de cartão contendo 2 blisters de 10 comprimidos
Caixa de cartão contendo 5 blisters de 10 comprimidos
Caixa de cartão contendo 10 blisters de 10 comprimidos
Caixa de cartão contendo 50 blisters de 10 comprimidos
Caixa de cartão contendo 100 blisters de 10 comprimidos

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

para ser completado nacionalmente

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

para ser completado nacionalmente

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Caixa com 1 x 50 comprimidos, 2 x 10 comprimidos, 5 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos, 50 x 10 comprimidos e 100 x 10 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 100 mg comprimidos para cães e gatos

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS
--

Cada comprimido contém:

Substância Ativa:

Doxiciclina (hiclato) 100 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

1 x 50 comprimidos
2 x 10 comprimidos
5 x 10 comprimidos
10 x 10 comprimidos
50 x 10 comprimidos
100 x 10 comprimidos

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães) e Felinos (Gatos).

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO
--

Administração oral.

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO
--

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ° C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

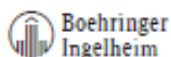
**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de PVC/alumínio, contendo 10 comprimidos e 50 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 100 mg comprimidos para cães e gatos

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO



3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

5. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
<Nome fantasia> 100 mg comprimidos para cães e gatos

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:
para ser completado nacionalmente

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
França

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 100 mg comprimidos para cães e gatos

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada comprimido contém:

Substância Ativa:
Doxiciclina (hiclato) 100 mg

Comprimido redondo biconvexo, cor amarelo claro.
Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Cães

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

Para o tratamento da erliquiose canina causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.
Não administrar a animais com insuficiência renal ou hepática.
Não administrar a animais com doenças associadas a vômitos ou disfagia (ver também secção 4.6).
Não administrar a animais com fotossensibilidade conhecida (ver também secção 4.6).
Não usar em cachorros e gatinhos antes da conclusão da formação do esmalte dos dentes.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Reações adversas gastrointestinais, incluindo vômitos, náuseas, salivação, esofagite e diarreia, foram relatadas muito raramente em notificações espontâneas. A fotossensibilidade e a fotodermatite podem

ocorrer após a terapia com tetraciclina, após a exposição à luz solar intensa ou à luz ultravioleta. (consultar também a seção 4.3). O uso de tetraciclina durante o período de desenvolvimento do dente pode levar à descoloração do dente.

A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção:

- muito comum (mais de 1 em 10 animais tratados exibindo reação (ões) adversa (s))
- comum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- incomum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- raro (mais de 1, mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- muito raro (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães) e Felinos (Gatos).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Administração oral.

A dosagem é de 10 mg de doxiciclina por kg de peso corporal por dia, correspondendo a um comprimido por 10 kg de peso corporal. Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. A dosagem pode ser dividida em duas administrações diárias. A duração do tratamento pode ser adaptada dependendo da resposta clínica, após avaliação benefício / risco pelo médico veterinário.

Doença	Dosagem	Duração do tratamento
Infeção do trato respiratório	10 mg/kg por dia	5-10 dias
Ehrlichiosis Canina	10 mg/kg por dia	28 dias

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não conservar acima de 25 ° C.

Manter o blister dentro da embalagem exterior.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem depois de EXP. A validade refere-se ao último dia do mês.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie-alvo:

Para o médico veterinário

Infeção por *Ehrlichia canis*: o tratamento deve ser iniciado no início dos sinais clínicos. A erradicação completa do patógeno nem sempre é alcançada, mas o tratamento por 28 dias geralmente leva à resolução dos sinais clínicos e à redução da carga bacteriana. Uma maior duração do tratamento, com base em uma avaliação de risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável, pode ser necessária, particularmente na erliquiose grave ou crônica. Todos os pacientes tratados devem ser monitorados regularmente, mesmo após a cura clínica.

Precauções especiais para utilização em animais:

Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos e reduzir a probabilidade de irritação esofágica.

O medicamento veterinário deve ser administrado com cautela a animais jovens, uma vez que as tetraciclinas, como classe, podem causar descoloração permanente dos dentes, quando administradas durante o desenvolvimento dentário. No entanto, a literatura humana indica que a doxiciclina é menos provável do que outras tetraciclinas causar essas anormalidades, devido à sua capacidade reduzida de quelar cálcio.

Para o médico veterinário

A utilização do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e testes de sensibilidade dos patógenos alvo. Se isso não for possível, o uso da terapia com medicamento veterinário deve ser baseado em dados epidemiológicos locais relativos à informação e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível local / regional.

O uso do medicamento veterinário em desacordo com as instruções fornecidas no folheto do medicamento pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à doxiciclina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outras tetraciclinas, devido ao potencial de resistência cruzada.

A utilização do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

Precauções especiais a serem tomadas pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Pessoas com hipersensibilidade conhecida à doxiciclina ou outras tetraciclinas devem evitar o contato com o medicamento veterinário e equipamento de proteção individual composto por luvas deve ser usado durante o manuseio do medicamento veterinário.

Em caso de irritação cutânea, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

A ingestão acidental, especialmente por crianças, pode causar reações adversas, como vômitos. Para evitar ingestão acidental, os blisters devem ser inseridos de volta na embalagem externa e mantidos em local seguro. Em caso de ingestão acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

Gestação e lactação:

Os estudos laboratoriais em ratos e coelhos não produziram qualquer evidência de efeitos teratogênicos ou embriotóxicos (malformações ou deformidades do embrião) da doxiciclina. No entanto, como não há informações disponíveis nas espécies-alvo, o uso não é recomendado durante a gestação.

Use apenas de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação:

A doxiciclina não deve ser usada concomitantemente com outros antibióticos, especialmente medicamentos bactericidas, como os β -lactâmicos (por exemplo, penicilina, ampicilina). Pode ocorrer resistência cruzada às tetraciclinas.

A semivida da doxiciclina é reduzida pela administração simultânea de certos antiepilépticos, barbitúricos (alguns tipos de sedativos ou tranqüilizantes), fenitoína e carbamazepina (dois tipos de medicamentos antiepilépticos).

Ajustes posológicos podem ser necessários em indivíduos sob terapia anticoagulante (anticoagulantes), pois as tetraciclinas deprimem a atividade plasmática da protrombina.

A administração simultânea de absorventes orais, antiácidos (protetores para o estômago) e preparações incluindo catiões multivalentes deve ser evitada, pois reduzem a disponibilidade de doxiciclina.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Pode ocorrer vômito em cães com 5 vezes a dose recomendada. Níveis aumentados de ALT, GGT, ALP e bilirrubina total foram relatados em cães com sobredosagem de 5 vezes.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico veterinário como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Essas medidas devem ajudar a proteger o meio ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

para ser completado nacionalmente

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Apresentações:

1 x 50 comprimidos, 2 x 10 comprimidos, 5 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos, 50 x 10 comprimidos ou 100 x 10 comprimidos.

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

Para qualquer informação sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 250 mg comprimidos para cães

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém:

Substância Ativa:

Doxiciclina (hiclato) 250 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Comprimido redondo biconvexo, cor amarelo - amarelo claro.

Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Caninos (Cães).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

Para o tratamento da erliquiose canina causada por *Ehrlichia canis*.

4.3 Contra-indicações

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar a animais com insuficiência renal ou hepática.

Não administrar a animais com doenças associadas a vômitos ou disfagia (ver também secção 4.6).

Não administrar a animais com fotossensibilidade conhecida (ver também secção 4.6).

Não usar em cachorros antes da conclusão da formação do esmalte dos dentes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Infeção por *Ehrlichia canis*: o tratamento deve ser iniciado no início dos sinais clínicos. A erradicação completa do patógeno nem sempre é alcançada, mas o tratamento por 28 dias geralmente leva à resolução dos sinais clínicos e à redução da carga bacteriana. Uma maior duração do tratamento, com base em uma avaliação de risco-benefício realizada pelo veterinário responsável, pode ser necessária, particularmente na erliquiose grave ou crónica. Todos os animais tratados devem ser monitorados regularmente, mesmo após a cura clínica.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos e reduzir a probabilidade de irritação esofágica.

O medicamento veterinário deve ser administrado com cautela a animais jovens, uma vez que as tetraciclínas, como classe, podem causar descoloração permanente dos dentes, quando administradas durante o desenvolvimento dentário. No entanto, a literatura humana indica que a doxiciclina é menos provável do que outras tetraciclínas causar essas anormalidades, devido à sua capacidade reduzida de quelar cálcio.

A utilização do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e testes de sensibilidade dos patógenos alvo. Se isso não for possível, o uso da terapia com medicamento veterinário deve ser baseado em dados epidemiológicos locais relativos à informação e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível local / regional

O uso do medicamento veterinário em desacordo com as instruções fornecidas no resumo das características do medicamento (RCM) pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à doxiciclina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outras tetraciclínas, devido ao potencial de resistência cruzada.

A utilização do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

Pessoas com hipersensibilidade conhecida à doxiciclina ou outras tetraciclínas devem evitar o contato com o medicamento veterinário e equipamento de proteção individual composto por luvas deve ser usado durante o manuseio do medicamento veterinário.

Em caso de irritação cutânea, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

A ingestão acidental, especialmente por crianças, pode causar reações adversas, como vômitos. Para evitar ingestão acidental, os blisters devem ser inseridos de volta na embalagem externa e mantidos em local seguro. Em caso de ingestão acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Reações adversas gastrointestinais, incluindo vômitos, náuseas, salivação, esofagite e diarreia, foram relatadas muito raramente em notificações espontâneas. A fotossensibilidade e a fotodermatite podem ocorrer após a terapia com tetraciclina, após a exposição à luz solar intensa ou à luz ultravioleta. (consultar também a seção 4.3). O uso de tetraciclina durante o período de desenvolvimento do dente pode levar à descoloração do dente.

A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção:

- muito comum (mais de 1 em 10 animais tratados exibindo reação (ões) adversa (s))
- comum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- incomum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- raro (mais de 1, mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- muito raro (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Os estudos laboratoriais em ratos e coelhos não produziram qualquer evidência de efeitos teratogênicos ou embriotóxicos da doxiciclina. No entanto, como não há informações disponíveis nas espécies-alvo, o uso não é recomendado durante a gestação. Usar apenas de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não administrar com outros antibióticos, especialmente bactericidas como os β -lactâmicos. O tempo de semivida da doxiciclina é reduzido quando administrada concomitantemente com barbitúricos, fenitoína e carbamazepina.

A administração simultânea, por via oral, de doxiciclina e preparações à base de gel de alumínio ou sais de ferro origina uma redução da biodisponibilidade da substância ativa.

No contexto da terapêutica veterinária de cães a probabilidade desta ocorrência é extremamente fraca.

4.9 Posologia e via de administração

Administração oral

A dosagem é de 10 mg de doxiciclina por kg de peso corporal por dia, correspondendo a um comprimido por 25 kg de peso corporal. Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. A dosagem pode ser dividida em duas administrações diárias. A duração do tratamento pode ser adaptada dependendo da resposta clínica, após avaliação benefício / risco pelo médico veterinário.

Doença	Dosagem	Duração do tratamento
Infeção do trato respiratório	10 mg/kg por dia	5-10 dias
Ehrlichiosis Canina	10 mg/kg por dia	28 dias

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Pode ocorrer vômito em cães com 5 vezes a dose recomendada. Níveis aumentados de ALT, GGT, ALP e bilirrubina total foram relatados em cães com sobredosagem de 5 vezes.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibiótico tetraciclina

Código ATCVet: QJ01AA02

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A doxiciclina é um antibiótico de amplo espectro da classe das tetraciclinas, ativo contra um grande número de bactérias gram positivas e gram negativas, incluindo espécies aeróbias e anaeróbicas.

A doxiciclina inibe a síntese de proteínas bacterianas ao se ligar às subunidades ribossômicas 30-S. Isso interfere com a ligação do aminoacil-tRNA ao sítio aceitador no complexo do ribossoma do mRNA e evita o acoplamento de aminoácidos às cadeias de peptídeos em alongamento; A doxiciclina tem uma atividade predominantemente bacteriostática.

A penetração da doxiciclina na célula bacteriana ocorre tanto por transporte ativo quanto por difusão passiva.

Os principais mecanismos de resistência adquirida aos antibióticos da classe das tetraciclinas incluem efluxo ativo e proteção ribossomal. Um terceiro mecanismo é a degradação enzimática. Os genes que medeiam a resistência podem ser transportados em plasmídeos ou transposons. Existem muitas classes de genes que codificam, quanto à resistência à tetraciclina. Exemplos de vários genes de resistência são tet (A), tet (B), exemplo, tet (M), tet (O) e tet (SB) que podem ser encontrados em organismos gram-positivos e gram-negativos, incluindo isolados clínicos.

Os dados de suscetibilidade aos antibióticos para *Ehrlichia canis* são limitados.

A resistência cruzada a outras tetraciclina é comum, mas pode ocorrer dependendo do mecanismo que confere resistência. Devido à maior lipossolubilidade e maior capacidade de passagem através das membranas celulares (em comparação com a tetraciclina), a doxiciclina mantém um certo grau de eficácia contra microrganismos com resistência adquirida às tetraciclina via bombas de efluxo. No entanto, a resistência mediada por proteínas de proteção ribossomal confere resistência cruzada à doxiciclina. Até o momento, a ocorrência de co-resistência não foi relatada.

Os seguintes valores MIC para as bactérias-alvo foram coletados entre 2017 e 2018 como parte dos estudos de vigilância europeus em andamento:

Patógeno bacteriano	Origem (<i>número de estirpes testadas</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Cão – trato reespiratório (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Cão – trato reespiratório (27)	0,12	0,25

Os dados de suscetibilidade aos antibióticos para *Ehrlichia canis* são limitados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a biodisponibilidade da doxiciclina é de 45% em cães. As concentrações máximas de 4,5 µg / ml (cães) são atingidas dentro de 3 horas após a administração oral, apoiando que a doxiciclina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal.

Distribuição

A doxiciclina encontra-se amplamente distribuída no organismo devido às suas características físico-químicas, pois é altamente lipossolúvel. O volume de distribuição é de 1,72 l / kg em cães, apoiando a difusão da doxiciclina do sangue para os tecidos. A ligação às proteínas em cães é relatada como 91,75% ± 0,63 e 91,4% na literatura.

As concentrações nos tecidos, com exceção da pele, são geralmente superiores aos níveis plasmáticos, incluindo os órgãos de excreção (fígado, rim e intestinos) e para os pulmões.

Eliminação

Após uma única administração, a semivida de eliminação (T_{1/2}) é de 7,84 horas. A excreção ocorre na forma ativa inalterada (90%) através das fezes (aproximadamente 75%), através da urina (aproximadamente 25%) e menos de 5% através das vias biliares.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulose microcristalina.
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades principais

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 ° C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Blisters (complexo de cloreto de polivinila e acetila e folha de alumínio) de 10 comprimidos embalados em caixa de cartão.

Caixa de cartão contendo 1 blister de 10 comprimidos
Caixa de cartão contendo 2 blisters de 10 comprimidos
Caixa de cartão contendo 10 blisters de 10 comprimidos

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

para ser completado nacionalmente

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

para ser completado nacionalmente

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Caixa com 1 x 10 comprimidos, 2 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 250 mg comprimidos para cães

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS
--

Cada comprimido contém:
Doxiciclina (hiclato) 250 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

1 x 10 comprimidos
2 x 10 comprimidos
10 x 10 comprimidos

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães)

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO
--

Administração oral.
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO
--

10. PRAZO DE VALIDADE

VAL {mês/ano}

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ° C.

Manter o blister dentro da embalagem exterior.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para ser completado nacionalmente

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

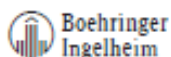
**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de PVC/alumínio, contendo 10 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 250 mg comprimidos para cães

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO



3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

5. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário.

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
<Nome fantasia> 250 mg comprimidos para cães

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:
para ser completado nacionalmente

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
França

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

<Nome fantasia> 250 mg comprimidos para cães

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada comprimido contém:

Substância Ativa:

Doxiciclina (hiclato) 250 mg

Comprimido redondo biconvexo, cor amarelo - amarelo claro.
Os comprimidos podem ser divididos em partes iguais.

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Para o tratamento de infeções do trato respiratório, incluindo rinite, amigdalite e broncopneumonia causadas por *Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella* spp. suscetível à doxiciclina.

Para o tratamento da erliquiose canina causada por *Ehrlichia canis*.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.
Não administrar a animais com insuficiência renal ou hepática.
Não administrar a animais com doenças associadas a vômitos ou disfagia (ver também secção 4.6).
Não administrar a animais com fotossensibilidade conhecida (ver também secção 4.6).
Não usar em cachorros antes da conclusão da formação do esmalte dos dentes.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Reações adversas gastrointestinais, incluindo vômitos, náuseas, salivação, esofagite e diarreia, foram relatadas muito raramente em notificações espontâneas. A fotossensibilidade e a fotodermatite podem ocorrer após a terapia com tetraciclina, após a exposição à luz solar intensa ou à luz ultravioleta. (consultar também a secção 4.3). O uso de tetraciclina durante o período de desenvolvimento do dente pode levar à descoloração do dente.

A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção:

- muito comum (mais de 1 em 10 animais tratados exibindo reação (ões) adversa (s))
- comum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- incomum (mais de 1, mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- raro (mais de 1, mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- muito raro (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Administração oral.

A dosagem é de 10 mg de doxiciclina por kg de peso corporal por dia, correspondendo a um comprimido por 25 kg de peso corporal. Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. A dosagem pode ser dividida em duas administrações diárias. A duração do tratamento pode ser adaptada dependendo da resposta clínica, após avaliação benefício / risco pelo médico veterinário.

Doença	Dosagem	Duração do tratamento
Infeção do trato respiratório	10 mg/kg por dia	5-10 dias
Canine ehrlichiosis	10 mg/kg por dia	28 dias

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para garantir uma dosagem correta, o peso corporal dos animais deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar sobredosagem ou subdosagem. Para ajustar a dosagem, os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais. Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não conservar acima de 25 ° C.

Manter o blister dentro da embalagem exterior.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem depois de EXP. A validade refere-se ao último dia do mês.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie-alvo:

Para o médico veterinário

Infeção por *Ehrlichia canis*: o tratamento deve ser iniciado no início dos sinais clínicos. A erradicação completa do patógeno nem sempre é alcançada, mas o tratamento por 28 dias geralmente leva à resolução dos sinais clínicos e à redução da carga bacteriana. Uma maior duração do tratamento, com base em uma avaliação de risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável, pode ser necessária, particularmente na erliquiose grave ou crónica. Todos os pacientes tratados devem ser monitorados regularmente, mesmo após a cura clínica.

Precauções especiais para utilização em animais:

Os comprimidos devem ser administrados com alimentos para evitar vômitos e reduzir a probabilidade de irritação esofágica.

O medicamento veterinário deve ser administrado com cautela a animais jovens, uma vez que as tetraciclina, como classe, podem causar descoloração permanente dos dentes, quando administradas durante o desenvolvimento dentário. No entanto, a literatura humana indica que a doxiciclina é menos provável do que outras tetraciclina causar essas anormalidades, devido à sua capacidade reduzida de quelar cálcio.

Para o médico veterinário:

A utilização do medicamento veterinário deve ser baseada na identificação e testes de sensibilidade dos patógenos alvo. Se isso não for possível, o uso da terapia com medicamento veterinário deve ser baseado em dados epidemiológicos locais relativos à informação e conhecimento da suscetibilidade dos patógenos alvo a nível local / regional

O uso do medicamento veterinário em desacordo com as instruções fornecidas no folheto do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à doxiciclina e pode diminuir a eficácia do tratamento com outras tetraciclina, devido ao potencial de resistência cruzada.

A utilização do medicamento veterinário deve estar de acordo com as políticas antimicrobianas oficiais, nacionais e regionais.

Precauções especiais a serem tomadas pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Pessoas com hipersensibilidade conhecida à doxiciclina ou outras tetraciclina devem evitar o contato com o medicamento veterinário e equipamento de proteção individual composto por luvas deve ser usado durante o manuseio do medicamento veterinário.

Em caso de irritação cutânea, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

A ingestão acidental, especialmente por crianças, pode causar reações adversas, como vômitos. Para evitar ingestão acidental, os blisters devem ser inseridos de volta na embalagem externa e mantidos em local seguro. Em caso de ingestão acidental, consultar imediatamente um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo ao médico.

Gestação e lactação:

Os estudos laboratoriais em ratos e coelhos não produziram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou embriotóxicos (malformações ou deformidades do embrião) da doxiciclina. No entanto, como não há informações disponíveis nas espécies-alvo, o uso não é recomendado durante a gestação.

Usar apenas de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo veterinário responsável.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação:

A doxiciclina não deve ser usada concomitantemente com outros antibióticos, especialmente medicamentos bactericidas, como os β -lactâmicos (por exemplo, penicilina, ampicilina). Pode ocorrer resistência cruzada às tetraciclina.

A semivida da doxiciclina é reduzida pela administração simultânea de certos antiepilépticos, barbitúricos (alguns tipos de sedativos ou tranquilizantes), fenitoína e carbamazepina (dois tipos de medicamentos antiepilépticos).

Ajustes posológicos podem ser necessários em indivíduos sob terapia anticoagulante (anticoagulantes), pois as tetraciclinas deprimem a atividade plasmática da protrombina. A administração simultânea de absorventes orais, antiácidos (protetores para o estômago) e preparações incluindo catiões multivalentes deve ser evitada, pois reduzem a disponibilidade de doxiciclina.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Pode ocorrer vômito em cães com 5 vezes a dose recomendada. Níveis aumentados de ALT, GGT, ALP e bilirrubina total foram relatados em cães com sobredosagem de 5 vezes.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico veterinário como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Essas medidas devem ajudar a proteger o meio ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

para ser completado nacionalmente

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Apresentações:

1 x 10 comprimidos, 2 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados.

Para qualquer informação sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.