

Anexa I

**Lista cu denumiri, formă farmaceutică, concentrația
medicamentului de uz veterinar, speciile de animale, calea de
administrare, deținătorul autorizației de punere pe piață din
statele membre**

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Belgia	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Croația	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Croația	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxiciclină	250 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Republica Cehă	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Republica Cehă	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Danemarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Danemarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Franța	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Franța	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Franța	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimes 250	Doxiciclină	250 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Germania	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxiciclină	250 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Irlanda	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Irlanda	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg compresse per cani e gatti	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg compresse per cani	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg compresse per cani	Doxiciclină	250 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Lituania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletės	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Lituania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletės	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan Tablets 100	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan Tablets 20	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Norvegia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Norvegia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Portugalia	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Portugalia	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Portugalia	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxiciclină	250 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
România	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Comprimate	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
România	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Comprimate	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini și pisici	Administrare orală
România	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Comprimate	Doxiciclină	250 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Republica Slovacă	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Republica Slovacă	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Spania	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spain	Ronaxan 20 mg comprimidos	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Spania	Boehringer Ingelheim Animal Health España S.A.U. C/Prat de la Riba, 50 Sant Cugat del Valles Barcelona 08174 Spain	Ronaxan 100 mg comprimidos	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Suedia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Suedia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală

Stat Membru UE/EEA	Deținător autorizație de punere pe piață	Denumire	INN	Concentrație	Forma Farmaceutică	Speciile țintă	Cale de administrare
Olanda	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Olanda	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală
Regatul Unit (Irlanda de Nord) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclină	100 mg	Comprimate	Câini	Administrare orală
Regatul Unit (Irlanda de Nord) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclină	20 mg	Comprimate	Pisici și câini	Administrare orală

¹ Pentru Regatul Unit, începând din 1 ianuarie 2021, legile UE se aplică în teritoriul Irlandei de Nord (NI) conform măsurii prevăzute în Protocolul cu Irlanda/NI.

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului
caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului**

Rezumat general al evaluării științifice pentru Ronaxan și denumirile asociate (vezi anexa I)

1. Introducere

Ronaxan și denumirile asociate sunt comprimate care conțin substanță activă doxiciclină hclat 20 mg, 100 mg sau 250 mg. Doxiciclina este o ciclină de generația a doua, cu spectru larg, aparținând familiei tetraciclinelor. Este activă împotriva unui număr mare de agenți patogeni gram-pozitivi și gram-negativi, inclusiv tulpini rezistente la tetraciclinele de primă generație.

La 12 august 2019, Germania a trimis Agenției Europene pentru Medicamente (denumită în continuare „agenția”) o notificare privind sesizarea inițiată în temeiul articolului 34 alineatul (1) din Directiva 2001/82/EC pentru Ronaxan și denumirile asociate. Germania a înaintat sesizarea în urma deciziilor naționale divergente care au fost adoptate de statele membre ale UE și care au dat naștere la discrepanțe în informațiile referitoare la produs pentru Ronaxan și denumirile asociate.

Principalele domenii de dezacord în informațiile existente referitoare la produs se referă la specii țintă, indicații terapeutice și posologie.

Comitetul pentru medicamente de uz veterinar (CVMP) a fost solicitat să emită un aviz cu privire la această chestiune și să armonizeze informațiile referitoare la medicament pentru Ronaxan și denumirile asociate.

2. Discutarea datelor disponibile

Această sesizare se referă la Ronaxan comprimate de 20 mg, 100 mg și 250 mg.

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), punctul 4.1 Specii țintă

Pentru Ronaxan comprimate de 20 mg, toate medicamentele vizate au fost autorizate pentru speciile țintă „câini și pisici”, dar au existat mici diferențe în formularea pentru speciile țintă „câini”. Prin urmare, armonizarea speciilor țintă „câini și pisici” a fost considerată acceptabilă.

Pentru Ronaxan comprimate de 100 mg, armonizarea la „câini și pisici” a fost o extindere la specia țintă pisici în unele state membre. Întrucât Ronaxan a fost înregistrat pentru utilizare la pisici o perioadă lungă de timp fără motive de îngrijorare privind lipsa de eficacitate sau de siguranță, pe baza datelor de farmacovigilență, această armonizare a fost, de asemenea, considerată acceptabilă.

Comprimatele de Ronaxan 250 mg au fost autorizate pentru utilizare la câini în toate medicamentele vizate de această sesizare și, prin urmare, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) nu a propus niciun amendament, deoarece acesta a fost deja armonizat.

RCP, punctul 4.2 Indicații de utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Indicații pentru infecții respiratorii

Indicația propusă pentru câini a fost: „Pentru tratamentul infecțiilor acute și cronice ale căilor respiratorii superioare și al complexului de boli respiratorii la câini, inclusiv rinită, amigdalită și bronșită, asociate cu *Bordetelchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*”

Indicația propusă pentru pisici este: „Pentru tratamentul infecțiilor acute și cronice ale căilor respiratorii superioare, inclusiv rinită, amigdalită și bronșită, asociate cu *Bordetelchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*”

În sprijinul indicației propuse pentru infecțiile respiratorii, DAPP a menționat datele privind concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru doxiciclină pentru agenții patogeni țintă, datele farmacocinetice/farmacodinamice (FC/FD), inclusiv o nouă analiză inclusă în raportul de expertiză al DAPP, precum și datele clinice prezentate în cererile inițiale de punere pe piață și în literatura de specialitate publicată.

Datele privind sensibilitatea au fost extrase din programele de supraveghere din Franța (rapoarte Resapath)², Germania (rapoarte BVL)³, și din studiul Compath II (Morrissey, *et al* 2016⁴) și III realizat de grupul Centre Européen d'Études pour la Santé Animale (CEESA), inclusiv date din maximum 12 țări europene. Acestea din urmă au fost considerate cele mai relevante date, deoarece au inclus distribuții CMI din mai multe țări.

Nu s-au stabilit valori critice pentru *Pasteurella* spp. și *Bordeaux bronchiseptica* la câini și pisici, dar, în comparație cu valorile provizorii de prag epidemiologic de 1 µg/ml pentru doxiciclină pentru *Pasteurella multocida* și valorile de prag epidemiologice de 1 µg/ml pentru tetraciclină pentru *Bordeaux bronchiseptica* disponibile de la Comitetul european privind testarea sensibilității antimicrobiene, valorile CMI prezentate pentru izolatele de la câini și pisici cu boli respiratorii dobândite în ultimii 5 ani au fost reprezentative pentru populația de tip sălbatic (CMI₉₀ în general ≤ 0,25 µg/ml pentru *Pasteurella multocida* și *P. multocida* și ≤ 1 µg/ml pentru *Bordeaux bronchiseptica*). De asemenea, nu au fost observate tendințe semnificative de sensibilitate redusă în timp, pe baza comparațiilor datelor CMI de la Compath II (date din 2013-2014) și Compath III (date din 2017-2018), ale rapoartelor anuale Resapath din perioada 2013 - 2018², și ale rapoartelor BVL din 2006/2007 până în 2018.

În conformitate cu noua analiză farmacocinetică/farmacodinamică prezentată de DAPP, doza recomandată va permite tratarea bacteriilor țintă cu CMI <0,03 µg/ml la pisici și <0,125 µg/ml la câini. Folosind aceste valori-limită, eficacitatea tratamentului ar fi doar parțială împotriva agenților patogeni țintă la câini (68 % din *B. bronchiseptica* și 82 % din *Pasteurella* spp. de la câini cu infecții respiratorii au prezentat o CMI <0,125 µg/ml în datele Compath III) și nu a fost susținută la pisici (niciun izolat de *Pasteurella* spp. de la pisici cu infecții respiratorii nu a prezentat o CMI <0,03 µg/ml în datele Compath III). Acest lucru a fost considerat un oarecare motiv de îngrijorare, dar s-a recunoscut, de asemenea, că pot exista unele caracteristici specifice ale căilor respiratorii care nu sunt luate în considerare în analiza farmacocinetică/farmacodinamică, cum ar fi concentrații de medicament potențial mai mari în lichidul epitelial, astfel cum a fost indicat pentru tigeciclina reprezentativă din clasa tetraciclinelor la oameni (Rodvold, *et al* 2017)⁵.

Studiile clinice efectuate pentru Ronaxan ca parte a cererilor inițiale de punere pe piață și care sunt relevante pentru indicația respiratorie au cuprins 14 studii necontrolate efectuate în 1984 și 1985,

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.

inclusiv 31 de câini și 101 pisici considerate pacienți în ambulatoriu în cabinetele mai multor medici specialiști sau la Școlile Naționale Veterinare din Nantes și Toulouse, precum și un studiu comparativ în care pisicile și câinii au fost tratați fie cu Ronaxan, fie cu amoxicilină. Animalele au fost tratate cu o doză zilnică de 10 mg/kg greutate corporală timp de 3 până la 30 de zile. S-a raportat o rată globală de vindecare de 85 %, de îmbunătățire marcată de 13 % și de eșec de 2 %. Cu toate acestea, susținerea eficacității obținute din aceste studii a fost considerată limitată din cauza deficiențelor de concepție a studiului (lipsa unui grup de control, descrierea insuficientă a includerii/excluderii animalelor de studiu și criteriile finale de evaluare a eficacității, lipsa diagnosticului bacteriologic și durata de tratament neuniformă).

De asemenea, DAPP a făcut trimitere la literatura de specialitate publicată^{6,7,8,9,10,11}. Niciuna dintre cele șase referințe citate nu a prezentat informații privind eficacitatea clinică, considerate relevante pentru indicația propusă. Cu toate acestea, s-a recunoscut faptul că literatura de specialitate furnizată susține utilizarea tetraciclinelor în tratamentul bolilor căilor respiratorii la câini și pisici. Acest lucru a fost confirmat și de societatea internațională pentru bolile infecțioase ale animalelor de companie (ISCAID), care recomandă utilizarea doxiciclinei (la doza propusă de 10 mg/kg greutate corporală) ca tratament de primă linie pentru infecții bacteriene acute și cronice ale căilor respiratorii superioare la pisici și câini (Lappin *et al.* 2017)¹².

Deși datele prezentate privind eficacitatea au fost considerate limitate, CVMP a considerat că, în cadrul unei sesizări în temeiul articolului 34, o indicație terapeutică poate fi menținută pe baza utilizării bine stabilite, împreună cu lipsa dovezilor care demonstrează un risc, cum ar fi noi informații de farmacovigilență în legătură cu lipsa suspectată a eficacității preconizate. Ronaxan a fost autorizat pentru tratamentul infecțiilor respiratorii la câini și pisici în toate statele membre în care este autorizat Ronaxan, pe baza datelor de farmacovigilență furnizate în perioada 1 ianuarie 1999 - 31 octombrie 2020, cu o rată globală raportată de lipsă suspectată a eficacității preconizate de 0,02 animale afectate la 10 000 de animale tratate. În plus, s-a recunoscut faptul că doxiciclina în doza propusă este recomandată ca tratament de primă linie pentru infecțiile căilor respiratorii la câini și pisici în ghidurile internaționale de utilizare a antimicrobienei (Lappin *et al.* 2017)¹². Pe baza acestui fapt, s-a concluzionat că indicația terapeutică infecțiile respiratorii pentru ambele specii țintă ar putea fi acceptată.

Cu toate acestea, indicația armonizată propusă de DAPP nu a fost considerată pe deplin adecvată, din cauza următoarelor aspecte:

Nici indicația pentru complexul de afecțiuni respiratorii infecțioase canine (CIRDC), nici bronșita nu au fost incluse în RCP autorizat la nivel național. Aceste completări nu au putut fi acceptate, deoarece scopul unei sesizări în temeiul articolului 34 este de a armoniza diferențele dintre informațiile referitoare la produs din diferite state membre și, prin urmare, nu este posibil să se adauge noi indicații care nu au fost autorizate anterior în niciun stat membru.

Indicația terapeutică armonizată propusă a inclus infecțiile acute și cronice ale căilor respiratorii superioare. Întrucât nu s-a făcut nicio distincție între infecțiile acute și cele cronice în majoritatea RCP

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.

autorizate la nivel național, propunerea de extindere a indicației pentru a identifica în mod specific infecțiile respiratorii acute și cronice nu a fost considerată adecvată.

Având în vedere că a fost propusă o indicație terapeutică pentru *Pasteurella* spp., nu a fost considerată necesară o indicație separată pentru *P. multocida*.

Eliminarea sugerată a infecțiilor căilor respiratorii inferioare a fost considerată discutabilă, deoarece tratamentul antimicrobian în infecțiile respiratorii este indicat adesea numai când infecția afectează căile respiratorii inferioare.

Pe baza celor de mai sus, CVMP a convenit asupra următoarei indicații pentru ambele specii țintă din RCP armonizat: „Pentru tratamentul infecțiilor căilor respiratorii, inclusiv rinită, amigdalită și bronhopneumonie cauzate de *Bordetelchiseptica* și *Pasteurella* spp. sensibile la doxiciclină.”

Indicații pentru infecțiile cutanate

Indicația propusă pentru câini a fost: „Pentru tratamentul infecțiilor cutanate superficiale acute și subacute, inclusiv dermatită purulentă, asociată cu *Staphylococcus* spp.”

Indicația propusă pentru pisici este: „Pentru tratamentul infecțiilor cutanate superficiale acute și subacute, inclusiv dermatită purulentă asociată cu *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp.”.

În sprijinul indicațiilor propuse pentru infecțiile cutanate, DAPP a făcut trimitere la datele CMI privind doxiciclina pentru agenții patogeni țintă, la datele farmacocinetice/farmacodinamice, precum și la datele clinice prezentate în cererile inițiale de punere pe piață și în literatura de specialitate publicată.

Datele privind sensibilitatea au fost prezentate în principal din studiul Compath III realizat de grupul CEESA, inclusiv date din cel mult 12 țări europene, dar și din programele de supraveghere franceze (rapoartele Resapath 2013-2018)².

Pentru stafilococii la câini, Institutul de standarde clinice și de laborator (CLSI) a stabilit valori critice pentru doxiciclină în infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi cauzate de *Staphylococcus pseudintermedius*, după cum urmează: $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$ pentru substanțele sensibile, 0,25 pentru substanțele intermediare și $\geq 0,5$ pentru cele rezistente. Pe baza acestor valori critice, 40,5 % din izolatele grupului *S. intermedius* prezentate în studiul Compath III (n=440) au fost considerate rezistente. Gradul mare de rezistență a fost confirmat și de datele publicate din Franța (Ganiere et al, 2005)¹³ și Danemarca (Maaland et al., 2013)¹⁴ indicând o proporție de 46 % (nr. total=50) a rezistenței la *S. pseudintermedius* la câini și, respectiv, de aproximativ 40 % (nr. total=93) (date bazate pe izolatele colectate între 2002-2012). Conform datelor din Resapath pentru *S. pseudintermedius* în cazul infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi la câini, proporția tulpinilor clasificate ca sensibile a scăzut de la 90 % (n=58) în 2017 la 60 % (n=62) în 2018.

La pisici, valorile CMI pentru *P. multocida* și *Pasteurella* spp. din infecțiile cutanate au fost similare celor raportate pentru infecțiile respiratorii (CMI₅₀=0,12 $\mu\text{g/ml}$ și CMI₉₀=0,25 $\mu\text{g/ml}$). Valorile CMI₅₀ și CMI₉₀ raportate pentru stafilococi au fost de 0,06 $\mu\text{g/ml}$ și 0,5 $\mu\text{g/ml}$ pentru *S. aureus* (n=48), 0,06 $\mu\text{g/ml}$ și 0,25 $\mu\text{g/ml}$ pentru *S. felis* (n=33) și pentru stafilococii coagulazo-negativi (n=44), precum și de 0,06 $\mu\text{g/ml}$ și 4 $\mu\text{g/ml}$ pentru grupul *S. intermedius* (n=24). Nu sunt disponibile valori critice la pisici, dar pe baza analizei farmacocinetice/farmacodinamice furnizate doza recomandată ar permite

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.

tratarea bacteriilor țintă care prezintă un CMI < 0,03 µg/ml la pisici. Utilizarea acestei valori limită nu a dovedit eficacitatea tratamentului la pisici.

Studiile clinice efectuate pentru Ronaxan ca parte a cererilor inițiale de punere pe piață au inclus 43 de câini tratați pentru piodermie sau „pseudopiodermie” și 22 de câini și 10 pisici tratate pentru abcese, fistule sau plăgi infectate. Durata tratamentului a variat între 5 și 20 de zile. Rata de răspuns a fost de 56 % pentru piodermie și de 69 % pentru abcese, fistule sau răni infectate. Susținerea eficacității pentru indicațiile propuse obținute din aceste studii a fost considerată foarte limitată din cauza deficiențelor de concepție a studiului (lipsa unui grup de control, descrierea insuficientă a includerii/excluderii animalelor de studiu și criteriile finale de evaluare a eficacității, lipsa diagnosticului bacteriologic și durata de tratament neuniformă). În plus, nu au fost incluse pisici cu piodermie, iar rata de răspuns la tratamentul pentru piodermia canină a fost considerată scăzută.

De asemenea, DAPP a făcut trimitere la literatura de specialitate publicată, dar niciuna dintre cele patru referințe citate nu a prezentat date privind eficacitatea clinică relevante pentru indicația propusă. S-a remarcat, de asemenea, că orientările ISCAID pentru foliculita bacteriană superficială la câini (Hillier *et al* 2014)¹⁵ nu recomandă doxiciclina ca tratament de primă linie, ci ca opțiune de tratament de linia a doua. În plus, durata tratamentului recomandată în ghidurile menționate mai sus pentru piodermia canină superficială este mult mai mare decât cea autorizată pentru Ronaxan în infecțiile cutanate (adică 21 de zile față de 5-10 zile).

Ronaxan nu a fost autorizat pentru tratarea infecțiilor cutanate în majoritatea statelor membre în care este autorizat medicamentul. La câini, datele privind sensibilitatea au indicat că rezistența la doxiciclină a principalului agent patogen țintă este frecventă (40,5 % pentru grupul *S. pseudintermedius*) și răspândită în Europa. A existat un deficit de date clinice care să susțină eficacitatea pentru indicația propusă pentru utilizare și, în plus, incertitudinea că durata de tratament autorizată ar fi suficientă. La pisici, indicația terapeutică propusă pentru infecțiile cutanate nu a fost susținută de datele farmacocinetice/farmacodinamice furnizate, neexistând date clinice relevante pentru indicația propusă. S-a considerat că eficacitatea Ronaxan în regimul de dozare propus pentru indicația propusă la câini și pisici a fost insuficient susținută, fapt considerat a fi un motiv de îngrijorare special pentru un antimicrobian, având în vedere riscul de a dezvolta rezistență. Pe baza acestui fapt, CVMP a considerat că raportul risc-beneficiu pentru indicațiile terapeutice propuse pentru infecțiile cutanate la câini și pisici este negativ și trebuie omise.

Indicații terapeutice pentru ehrlichioză

Tratamentul bolilor cu transmitere prin vectori asociate cu *Ehrlichia canis* a fost autorizat în mai multe state membre, iar aprobarea sa s-a bazat pe date din literatura de specialitate.

În susținerea indicației pentru tratamentul bolilor cu transmitere prin vectori asociate cu *E. canis* la câini, DAPP a făcut trimitere la datele privind eficacitatea din literatura de specialitate publicată, care includ atât infecții experimentale, cât și infecții naturale. Au fost disponibile opt rapoarte referitoare la câini infectați experimental cu *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Dimensiunile grupurilor au fost în general

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.

mici, iar schemele de tratament au variat de la un studiu la altul. În doar două dintre rapoarte s-a utilizat posologia propusă pentru tratamentul cu doxiciclină. În aceste două studii, 8 câini din 10 și, respectiv, 4 câini din 5 s-au vindecat [astfel cum reiese din analiza reacției de polimerizare în lanț (PCR) negative]. În celelalte studii, doxiciclina a fost administrată în doze mai mici sau împărțită în două doze zilnice sau cu o durată mai scurtă de tratament. În aceste studii experimentale nu au fost incluse grupuri de control.

Din cauza deficiențelor în conceperea și raportarea studiului, s-a considerat că aceste studii experimentale susțin doar indicația propusă pentru tratamentul bolilor cu transmitere prin vectori asociate cu *E. canis* la câini. Cu toate acestea, starea de sănătate a câinilor care aveau semne clinice de ehrlichioză monociclică canină (Canine Monocytic Ehrlichiosis, CME) și care au participat la aceste studii experimentale a părut să se îmbunătățească din punct de vedere clinic în primele câteva zile de la inițierea tratamentului cu doxiciclină.

Au fost prezentate patru rapoarte de studii la câini infectați pe cale naturală. Într-unul dintre aceste studii [Breitschwerdt *et al.*, (1998b)²⁴], se pare că cei patru câini infectați cu *E. canis* (determinat prin PCR negativ) s-au vindecat în urma tratamentului cu doxiciclină. Cu toate acestea, un câine a avut din nou PCR pozitiv după 6 luni de monitorizare și nu s-a putut exclude reinfectarea. Câinii din acest studiu au părut să răspundă clinic la tratament.

În alt studiu (Sainz *et al.*, 2000)²⁵, diagnosticul a fost stabilit pe baza serologiei care a fost considerată o deficiență a acestui studiu, întrucât diagnosticul nu a fost confirmat prin PCR, fiind cunoscut faptul că *Ehrlichia* spp. indică o reacție încrucișată la serologie și, prin urmare, infecția cu alte specii decât *E. canis* neputând fi exclusă. 32 de câini din cei 93 incluși în studiu au fost tratați cu doxiciclină în doza propusă. De obicei, starea de sănătate a câinilor cu semne nespecifice s-a ameliorat într-o perioadă scurtă de timp (adică 1-2 zile), iar numărul de trombocite a revenit la normal. Nu au fost prezentate date privind clearance-ul pentru *E. canis*.

Al treilea studiu [Van der Krogt (2010)]²⁶ a cuprins 50 de câini suspectați de infecție cu *E. canis* din insula Curaçao. Diagnosticul a fost stabilit pe baza semnelor clinice, a hematologiei și/sau a unui test rapid pentru anticorpii imunoglobulinei G. Astfel, nu toate cazurile incluse au fost confirmate efectiv cu infecție cu *E. canis*. Câinii au fost tratați cu doxiciclină (5-10 mg/kg greutate corporală pe zi) timp de una până la trei săptămâni. Din acest studiu nu s-au putut trage concluzii clare din cauza lipsei de claritate cu privire la diagnostic și la durata tratamentului în raport cu rezultatul studiului (foarte puțini câini au fost disponibili pentru analize de monitorizare).

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

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

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

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

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

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

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.

Al patrulea raport (Villaescusa *et al.*, 2015)²⁷ a inclus 20 de câini cu CME, infectați pe cale naturală cu *E. canis*. Diagnosticul s-a bazat pe semne clinice și serologie sau PCR. Câinii au fost tratați conform posologiei propuse, iar majoritatea câinilor tratați și-au revenit din punct de vedere clinic.

În general, datele din literatura de specialitate citate de DAPP au oferit un sprijin limitat pentru indicația propusă pentru *E. canis* la câini. Nu au existat date relevante privind sensibilitatea și nu erau disponibile studii clinice controlate care să susțină această indicație. Au fost disponibile câteva serii de cazuri care par să indice o ameliorare clinică la câinii cu CME acută sau subclinică, tratați cu doxiciclină la doza propusă. Cu toate acestea, CVMP a recunoscut că Ronaxan a fost indicat pentru tratamentul infecțiilor cu *E. canis* în mai multe state membre, fără niciun motiv de îngrijorare privind lipsa de eficacitate raportată. Prin urmare, CVMP a concluzionat că indicația pentru tratamentul ehrlichiozei canine cauzate de *Ehrlichia canis* la câini a fost acceptabilă pentru RCP.

În susținerea indicației pentru tratamentul bolilor cu transmitere prin vectori asociate cu *E. canis* la pisici, DAPP a făcut trimitere la date privind eficacitatea din literatura de specialitate publicată, constând în șapte rapoarte^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Trei dintre rapoarte au fost studii de caz sau serii mici de cazuri care au cuprins pisici cu ehrlichioză granulocitară, cauzată de *Anaplasma fagocitoză* și, prin urmare, nu au fost considerate relevante. Două dintre rapoarte au fost documente de analiză și nu conțineau date protejate de drepturi de autor. Au rămas două rapoarte în sprijinul indicației propuse.

Publicația Beaufils (1999)²⁸ descrie un studiu efectuat la 11 pisici cu semne clinice și serologie pozitivă pentru *E. canis*. Șapte pisici au fost tratate cu doxiciclină. Pisicile s-au vindecat clinic după câteva zile de tratament. Este cunoscut faptul că anticorpii la infecții provocate de rickettsii pot fi detectați prin imunofluorescență și tehnici de testare imunoadsorbită legată de enzime (ELISA), dar că *E. canis* poate reacționa încrucișat cu alte specii de *Ehrlichia*. Testul PCR nu a fost utilizat pentru a confirma cazurile din acest studiu, fapt considerat o deficiență.

În publicația Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹, se face referire la trei pisici infectate în mod natural cu *E. canis* (tulpini din Statele Unite) și tratate cu doxiciclină. Toate pisicile au avut rezultate negative la anticorpii specifici pentru *E. canis*, însă infecția cu organismul similar *E. canis* a fost confirmată prin PCR. Pisicile au fost tratate cu doxiciclină în doze mai mari decât cele propuse în prezent. Toate pisicile au primit concomitent alte medicamente, inclusiv prednisolon, care pot influența rezultatele. Starea de sănătate a pisicilor s-a ameliorat clinic în câteva zile de la inițierea tratamentului.

Datele prezentate de DAPP au susținut foarte puțin indicația propusă pentru tratamentul infecției cu *E. canis* la pisici. Nu au fost disponibile date farmacocinetice sau farmacodinamice relevante pentru susținerea dozei și a eficacității și nu au existat studii clinice controlate disponibile în sprijinul indicației terapeutice care s-a bazat pe foarte puține rapoarte de caz. Datele dintr-un singur raport, care a cuprins 11 pisici, provin din Europa, iar diagnosticul în aceste cazuri a fost pus doar pe bază serologică și, prin urmare, nu a putut fi exclusă reacția încrucișată cu alte specii de *Ehrlichia*. Vindecarea din punct de vedere bacteriologic după tratament este incertă, dar probabil incompletă la toate pisicile

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

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

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

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

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

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

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

tratate. Având în vedere aceste deficiențe, CVMP a concluzionat că indicația terapeutică pentru ehrlichioză felină trebuie omisă.

RCP, punctul 4.3 Contraindicații

DAPP a sugerat o listă de contraindicații (hipersensibilitate, insuficiență renală sau hepatică, boli asociate cu vărsături sau disfagie, fotosensibilitate cunoscută, utilizare la căței și pisoi înainte de încheierea formării smalțului dentar) care au fost incluse în rezumatele caracteristicilor produsului aprobate. CVMP a concluzionat că lista de contraindicații a fost considerată acceptabilă, cu modificări minore în conformitate cu ultimul model RCD.

RCP, punctul 4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

În rezumatul caracteristicilor produsului armonizat, DAPP a propus o atenționare specială referitoare la recomandările privind tratamentul pentru *E. canis*, inclusiv o afirmație privind necesitatea de a trata ehrlichioza severă sau cronică pe o perioadă mai lungă de 28 de zile. Textul provine din secțiuni diferite ale rezumatelor caracteristicilor produsului aprobate anterior, iar CVMP l-a acceptat cu modificări minore.

RCP, punctul 4.5 Precauții speciale pentru utilizare.

Recomandarea de administrare a comprimatelor în timpul mesei pentru a evita vărsăturile, așa cum a sugerat DAPP, a fost considerată acceptabilă și deja prezentă în rezumatele caracteristicilor produsului în majoritatea statelor membre.

Declarația conform căreia utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a dinților poate cauza modificări ale culorii dinților a fost considerată acceptabilă.

Atenționările privind rezistența la antimicrobiene au fost introduse în conformitate cu recomandările din ghidul CVMP referitor la RCP pentru medicamentele de uz veterinar care conțin substanțe antimicrobiene (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Textul propus de DAPP pentru „*Precauții speciale care trebuie avute în vedere de persoana care administrează medicamentul de uz veterinar la animale*” a fost revizuit în conformitate cu ghidul CVMP privind siguranța utilizatorilor pentru medicamentele de uz veterinar și cu ultimul model RCD și a fost extins pentru a cuprinde și informații cu privire la riscul de sensibilizare încrucișată și informații privind efectele adverse potențiale în legătură cu ingerarea accidentală.

RCP, secțiunea 4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Au fost incluse reacțiile adverse relevante menționate în rezumatele caracteristicilor produsului autorizate la nivel național. Pe baza datelor de farmacovigilență ulterioare introducerii pe piață, a fost acceptată o frecvență „foarte rară” pentru reacțiile adverse gastrointestinale. În absența datelor din studii clinice solide, CVMP a concluzionat că este posibil să reiasă o frecvență mai reprezentativă din datele de farmacovigilență, dată fiind utilizarea pe scară largă a medicamentului după autorizare.

RCP, punctul 4.7 Utilizarea în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

DAPP a sugerat să nu se recomande utilizarea Ronaxan în perioada de gestație și în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produsului aprobate anterior, iar această propunere a fost susținută de CVMP.

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

RCP, secțiunea 4.8 Interacțiuni

În ceea ce privește interacțiunea cu medicamentele antiepileptice, s-a sugerat includerea carbamazepinei în plus față de barbiturice și fenitoină. De asemenea, s-a observat că, în unele state membre, în rezumatele caracteristicilor produsului a fost inclus un avertisment potrivit căruia doxiciclina ar putea spori efectul agenților antitrombotici deoarece tetraciclina deprimă activitatea plasmatică a trombinei. În plus, s-a sugerat includerea unei indicații generale conform căreia cationii multivalenți (precum calciul, magneziul, aluminiul și fierul) reduc absorbția doxiciclinei, astfel cum se menționează în rezumatele caracteristicilor produsului din mai multe state membre.

Deși nu au fost oferite informații din literatura științifică de specialitate pentru a susține formulările propuse mai sus, interacțiunile descrise sunt bine cunoscute în practica veterinară. Prin urmare, CVMP a sugerat păstrarea acestor informații în RCP armonizat.

RCP punctul 4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

În ceea ce privește regimul de dozare, propunerea pentru toate indicațiile a fost de 10 mg/kg greutate corporală pe zi la câini și pisici. Duratele propuse pentru tratament au fost de 7 zile pentru infecțiile respiratorii acute, de 10 zile pentru infecțiile respiratorii cronice, de 21 de zile pentru infecțiile cutanate și de 28 de zile pentru ehrlichioză.

În susținerea dozei propuse, DAPP a făcut referire la proprietățile farmacocinetice/farmacodinamice ale doxiciclinei, astfel cum au fost prezentate în cererile inițiale de punere pe piață, o nouă analiză farmacocinetică/farmacodinamică și literatura de specialitate publicată.

Noua analiză farmacocinetică/farmacodinamică efectuată de DAPP pe baza dozei de 10 mg/kg de greutate corporală pe zi a demonstrat că o CMI de 0,125 µg/ml la câini și de 0,03 µg/ml la pisici a oferit o probabilitate de atingere a obiectivului de cel puțin 90 %.

La câini, analiza farmacocinetică/farmacodinamică a susținut oarecum eficacitatea dozei de 10 mg/kg greutate corporală, deși au existat indicii că ar fi de preferat o doză mai mare, întrucât limita de 0,125 µg/ml nu a acoperit întreaga populație de organisme patogene țintă. Cu toate acestea, s-a observat că acest lucru a fost valabil și pentru doza mai mare de 20 mg/kg greutate corporală care a fost autorizată în două state membre. La pisici, analiza farmacocinetică/farmacodinamică nu a susținut doza de 10 mg/kg greutate corporală din cauza capacității mai mari de legare de proteine decât la câini. În plus, la doza mai mare de 20 mg/kg greutate corporală, majoritatea agenților patogeni țintă au valori ale CMI peste limita farmacocinetică/farmacodinamică (0,06 µg/ml pentru doza de 20 mg/kg).

Nu au fost disponibile studii clinice de caracterizare a dozei pe baza cererilor inițiale de punere pe piață. Doza zilnică de 10 mg/kg de greutate corporală a fost utilizată în studiile clinice inițiale pentru tratarea infecțiilor respiratorii și cutanate, dar din aceste studii nu s-au putut trage concluzii ferme privind eficacitatea din cauza deficiențelor legate de modul de concepere a studiului. Cu toate acestea, o serie de cazuri prezentate în sprijinul eficacității împotriva ehrlichiozei canine ar putea susține oarecum doza de 10 mg/kg corp/zi. În plus, s-a remarcat și faptul că o doză zilnică de 10 mg/kg de greutate corporală este recomandată în ghidurile internaționale de consens privind tratamentul infecțiilor respiratorii (Lappin *et al*, 2017)¹².

În concluzie, analiza farmacocinetică/farmacodinamică a adus o oarecare susținere în favoarea dozei de 10 mg/kg greutate corporală/zi la câini, dar nu și la pisici. Creșterea dozei la 20 mg/kg de greutate corporală nu ar mări substanțial proporția de izolate bacteriene considerate „sensibile” la doxiciclina la câini și pisici și ar exista riscul ca o doză mărită să ducă la o toleranță gastrointestinală redusă la

produs (Savadelis *et al*, 2018)³⁵. Pe baza acestui fapt și deoarece doza zilnică de 10 mg/kg de greutate corporală a fost autorizată în majoritatea statelor membre în care a fost utilizată timp de mai mulți ani la câini și pisici, fără motive de îngrijorare privind raportările de lipsă a eficacității, CVMP a concluzionat că doza de 10 mg/kg de greutate corporală pentru tratarea infecțiilor respiratorii la câini și pisici și a ehrlichiozei la câini poate fi acceptată.

În ceea ce privește durata tratamentului, nu s-a considerat adecvată extinderea indicației respiratorii pentru a identifica în mod specific infecțiile respiratorii acute și cronice; astfel, CVMP a concluzionat că nu au fost acceptate recomandări separate de dozare pentru infecțiile acute și cronice. Pe baza duratelor de tratament aprobate în prezent, CVMP a concluzionat că durata tratamentului pentru infecțiile căilor respiratorii la câini și pisici trebuie stabilită la 5-10 zile. Această durată de tratament ar permite, de asemenea, efectuarea aprecierii clinice de către medicul veterinar, fără a prevedea o durată de tratament mai lungă, care ar putea să nu fie necesară.

Pentru infecțiile cutanate, DAPP a propus o durată de tratament de 21 de zile în raport cu recomandările ISCAID (Hillier *et al.*, 2014)¹⁵. Aceasta a fost o nouă durată a tratamentului, care nu a fost inclusă în niciunul dintre rezumatele caracteristicilor produsului autorizate în prezent și, prin urmare, nu a putut fi acceptată în cadrul acestei proceduri. Cu toate acestea, CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru indicația de infecții cutanate la pisici și câini este negativ și că orice trimitere la această indicație din informațiile referitoare la produs trebuie omisă.

În tratamentul pentru *E. canis* la câini, CVMP a considerat acceptabilă durata de tratament propusă de 28 de zile, astfel cum a fost aprobată anterior în mai multe state membre. Deși în datele clinice prezentate au putut fi identificate deficiențe, CVMP a concluzionat că studiile prezentate pot susține în mod rezonabil această durată de tratament.

RCP punctul 4.10 Supradozaj

Textul sugerat de DAPP pentru rezumatul caracteristicilor produsului la punctul 4.10 din Rezumatul caracteristicilor produsului armonizat pentru comprimatele de Ronaxan a fost fuzionat din rezumatele caracteristicilor produsului din toate statele membre în care este autorizat Ronaxan. Datele au provenit din studiile privind siguranța animalelor țintă incluse în cererile inițiale de punere pe piață. CVMP a considerat formularea acceptabilă, cu modificări minore.

RCP punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Textul propus pentru acest punct a fost actualizat în conformitate cu ghidul CVMP referitor la RCP pentru medicamentele de uz veterinar care conțin substanțe antimicrobiene (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Au fost incluse informații corespunzătoare privind genetica moleculară a datelor privind rezistența și sensibilitatea dobândite pentru bacteriile țintă. CVMP a concluzionat că textul propus este acceptabil cu amendamente (adică s-au adăugat informații privind momentul colectării datelor privind sensibilitatea, s-au eliminat datele privind sensibilitatea pentru agenții patogeni țintă care nu mai sunt incluși în indicații, s-a eliminat declarația conform căreia nu a fost detectată corezistența și s-au eliminat trimiterile la valorile-limită ale FC/FD, deoarece aceste informații au fost considerate dificil de interpretat de către medicul prescriptor).

Rezumatul caracteristicilor produsului punctul 5.2 Farmacocinetică

CVMP a concluzionat că textul propus de DAPP pentru acest punct în ceea ce privește absorbția, distribuția și eliminarea a fost considerat acceptabil în cazul amendamentelor.

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.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

Această evaluare a raportului beneficiu-risc se efectuează în contextul articolului 34 din Directiva 2001/82/EC, care vizează armonizarea în cadrul UE a condițiilor de autorizare pentru medicamentul de uz veterinar Ronaxan și denumirile asociate. Sesizarea conduce la armonizarea completă a informațiilor referitoare la produs. Această evaluare pune accentul pe aspecte privind armonizarea, care pot modifica raportul beneficiu-risc.

Ronaxan este un comprimat care conține 20 mg, 100 mg sau 250 mg doxiciclină hclat ca substanță activă. Doxiciclina aparține familiei tetraciclinelor și este activă împotriva unui număr mare de agenți patogeni gram-pozitivi și gram-negativi.

Evaluarea beneficiului

Pe baza datelor furnizate, pot fi susținute următoarele indicații pentru Ronaxan:

Câini:

Pentru tratamentul infecțiilor căilor respiratorii, inclusiv rinită, amigdalită și bronhopneumonie cauzate de *Bordetellei bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. sensibile la doxiciclină.

Pentru tratamentul ehrlichiozei canine cauzate de *Ehrlichia canis*.

Pisici:

Pentru tratamentul infecțiilor căilor respiratorii, inclusiv rinită, amigdalită și bronhopneumonie cauzate de *Bordetellei bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. sensibile la doxiciclină.

În susținerea indicației pentru tratamentul infecțiilor respiratorii, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o combinație de date privind sensibilitatea *in vitro*, date farmacocinetice, o abordare de modelare farmacocinetică/farmacodinamică, date privind eficacitatea clinică din cererea inițială de punere pe piață pentru Ronaxan și justificări din literatura de specialitate.

Indicația pentru tratamentul ehrlichiozei la câini a fost susținută prin date de eficacitate publicate.

Regimul de dozare a fost susținut de o abordare farmacocinetică/farmacodinamică care a cuprins date actualizate privind sensibilitatea pentru bacteriile țintă și/sau justificări din literatura de specialitate.

Evaluarea riscului

Schemele de dozare recomandate nu au fost mărite peste ceea ce era deja autorizat, iar indicațiile nu au fost extinse față de cele deja autorizate. Prin urmare, evaluarea siguranței animalului țintă, a riscului pentru mediu și a siguranței utilizatorului nu au prezentat aspecte noi.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Versiunea armonizată a informațiilor referitoare la produs pentru Ronaxan conține informațiile necesare pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a produsului pe speciile de animale țintă.

Atenționările și precauțiile propuse în informațiile referitoare la produs au fost considerate corespunzătoare pentru a garanta siguranța produsului pentru animalele țintă și utilizatori.

Precauțiile privind utilizarea la animale au fost completate pentru a lua în considerare recomandările actuale privind precauțiile referitoare la riscurile legate de rezistența la antimicrobiene. În plus, informațiile referitoare la datele privind rezistența și sensibilitatea pentru bacteriile țintă au fost actualizate în conformitate cu ghidul CVMP referitor la RCP pentru medicamentele de uz veterinar care conțin substanțe antimicrobiene (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

La punctul 4.6 din RCP a fost inclusă o frază conform căreia utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a dinților poate duce la modificarea culorii dinților, iar la punctul 4.3 din RCP s-a introdus contraindicația de a nu utiliza produsul la căței și pisoi înainte de încheierea formării smalțului dentar.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Au fost furnizate date care susțin eficacitatea Ronaxan în tratarea infecțiilor respiratorii la câini și pisici și a ehrlichiozei la câini. Situația rezistenței la agenții patogeni țintă enumerați pentru indicația respiratorie a fost considerată favorabilă.

Nu au fost prezentate date care să pună sub semnul întrebării toleranța Ronaxan de către animalele țintă și riscul pentru utilizatori și mediu atunci când medicamentul este utilizat conform recomandărilor. În informațiile referitoare la produs au fost incluse măsuri de precauție corespunzătoare.

Pe baza analizei motivelor sesizării și a datelor prezentate de DAPP, CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produs rămâne pozitiv, sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la produs.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât

- CVMP a considerat că obiectul sesizării a fost armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului;
- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Ronaxan și denumirile asociate, conform anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 20 mg comprimate pentru câini și pisici.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține:

Substanță activă:

Doxiciclină (doxiciclină hclat) 20 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate biconvexe marcate, de culoare galben deschis până la galben.

Comprimatele pot fi divizate în două părți egale.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini și pisici

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Câini:

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

Pentru tratamentul ehrlichiozei canine provocată de *Ehrlichia canis*.

Pisici:

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se utilizează la animale cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu se utilizează la animale cu boli asociate cu vomă sau disfagie (vezi de asemenea secțiunea 4.6).

Nu se utilizează la animale cu fotosensibilitate cunoscută (vezi de asemenea secțiunea 4.6).

Nu se utilizează la pui de câine și pui de pisică înaintea formării complete a smalțului dinților.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Infecția *Ehrlichia canină*: tratamentul trebuie început la instalarea semnelor clinice. Eliminarea completă a agenților patogeni nu este întotdeauna realizată, dar tratamentul timp de 28 de zile duce, în general, la rezoluția simptomelor și reducerea încărcăturii bacteriene. Prelungirea duratei de administrare bazată pe analiza beneficiu/risc a medicului veterinar, poate fi necesară mai ales în ehrlichioza severă sau cronică. Toți pacienții tratați trebuie monitorizați în mod regulat, chiar și după vindecarea clinică.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Comprimatele trebuie administrate cu hrana, astfel încât să se evite stările de vomă și să se reducă iritarea esofagiană.

Produsul trebuie administrat cu precauție la animalele tinere, deoarece tetraciclinele pot provoca decolorarea permanentă a dinților când sunt administrate în perioada de dezvoltare a acestora.

Cu toate acestea, literatura pentru medicamente de uz uman indică faptul că doxiciclina este cea mai puțin susceptibilă tetraciclină de a provoca aceste anomalii, datorită capacității sale reduse de a chela calciu.

Utilizarea acestui produs medicinal veterinar trebuie să aibă la bază identificarea și testarea susceptibilității agenților patogeni țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice și cunoașterea susceptibilității agenților patogeni țintă la nivel local / regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara indicațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) poate duce la creștere prevalenței bacteriilor rezistente la doxiciclina și poate descrește eficiența tratamentului cu alte tetracicline, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie conformă cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la doxiciclina sau la alte tetracicline trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar și să poarte echipament de protecție constând în mănuși când manipulează produsul medicinal veterinar.

În caz de iritare a pielii, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

În caz de ingestie accidentală, mai ales la copii, pot apărea reacții adverse cum este starea de vomă. În vederea evitării ingestiei accidentale, blisterele trebuie introduse înapoi în ambalajul secundar și păstrate la loc sigur.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Reacții adverse gastrointestinale, inclusiv vomă, greață, salivăție, esofagită și diaree au fost raportate foarte rar în rapoarte spontane.

Fotosensibilitatea și fotodermatita pot apărea în urma tratamentului cu tetraciclină, după expunerea la lumina intensă a soarelui sau la lumină ultravioletă (vezi secțiunea 4.3).

Utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a danturii poate duce la decolorarea dinților.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate)

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație

Studiile de laborator la șobolani și iepuri nu au demonstrat existența efectelor teratogene sau embriotoxice ale doxiciclinei. Cu toate acestea, deoarece nu există informații disponibile pentru speciile țintă, utilizarea nu este recomandată pe durata gestației.

A se utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu risc a medicului veterinar.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Doxiciclina nu trebuie utilizată concomitent cu alte antibiotice, în special cu medicamentele bactericide precum β -lactamine. Poate apărea rezistența încrucișată la asocierea cu tetraciclina.

Timpul de înjumătățire al doxiciclinei este redus de administrarea concomitentă a barbituricelor, fenitoiniei sau carbamazepinei.

Ajustarea dozei poate fi necesară la subiecții sub tratament cu anticoagulante, deoarece tetraciclinele reduc activitatea plasmatică a protrombinei.

Trebuie evitată administrarea simultană a pansamentelor gastrice orale, a medicamentelor antiacide și a preparatelor, inclusiv cationi multivalenți deoarece acestea reduc disponibilitatea doxiciclinei.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Administrare orală.

Doza este de 10 mg de doxiciclina pe kg greutate corporală zilnic, corespunzător unui comprimat pe 2 kg greutate corporală. Pentru a asigura dozarea corectă, greutatea corporală a animalelor trebuie determinată cât mai corect astfel încât să se evite supradozarea sau subdozarea. Comprimatele pot fi împărțite în două părți egale pentru a ajusta doza. Doza poate fi împărțită în două administrări zilnice. Durata tratamentului poate fi adaptată în funcție de răspunsul clinic, în urma evaluării beneficiu /risc a medicului veterinar.

Boala	Dozaj	Durata tratamentului
Infecții ale tractului respirator	10 mg/kg zilnic	5-10 zile
Ehrlichioza canină	10 mg/kg zilnic	28 zile

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Poate apărea vomă la câini, după administrarea a de 5 ori doza recomandată. Niveluri crescute ale ALT, GGT, ALP și ale bilirubinei totale au fost raportate la câini la administrarea a unei supradoze de 5 ori.

4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, tetraciclina

Codul veterinar ATC: QJ01AA02

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Doxiciclina este o tetraciclina cu spectru larg de acțiune aparținând familiei antibioticelor cu acțiune împotriva unui număr mare de bacterii gram pozitive și gram negative inclusiv speciile aerobice și anaerobice.

Doxiciclina inhibă sinteza proteinei bacteriene fixându-se pe subunitățile 30S ribozomale. Ceea ce interferează cu legarea aminoacil-tARN-ului de complexul mRNA ribozom și previne cuplarea aminoacizilor de lanțurile de peptide lungi, doxiciclina are predominant o activitate bacteriostatică.

Doxiciclina penetrează celula bacteriană atât prin transportul activ cât și prin difuzia pasivă. Mecanismele principale ale rezistenței dobândite la antibioticele din clasa tetraciclinelor includ efluxul activ și protecția ribozomală. Un al treilea mecanism este modificarea enzimatică. Genele care mediază rezistența pot fi transportate de plasmide sau transpozioane, cum ar fi, *tet(M)*, *tet (O)*, și *tet (B)* care pot fi găsite atât în organismele gram-pozitiv și gram-negativ inclusiv izolate clinic.

Rezistența încrucișată cu alte tetraciline este obișnuită dar depinde de mecanismul prin care se dobândește rezistența. Datorită liposolubilității și a abilității mai mari de a trece prin membranele celulare (în comparație cu tetraciclina), doxiciclina își menține un anumit grad de eficacitate împotriva micro organismelor cu rezistență dobândită la tetraciline, prin intermediul pompelor de eflux. Cu toate acestea, rezistența mediata de proteinele de protecție ribozomală conferă rezistență încrucișată la doxiciclină.

Următoarele valori CMI ale bacteriilor țintă au fost colectate între anii 2017 și 2018, parte a studiilor de supraveghere, în derulare în Europa:

Agent bacterian patogen	Originea (numărul tulpinilor testate)	CMI ₅₀ (μg/ml)	CMI ₉₀ (μg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Câini –tract respirator (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pisici –tract respirator (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Câini –tract respirator (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Pisici –tract respirator (77)	0,12	0,25

Datele susceptibilității la antibiotice pentru *Ehrlichia canis* sunt limitate.

5.2 Particularități farmacocinetice

Absorbția

După administrarea orală, biodisponibilitatea doxiciclinei este de 45% la câini și 48% la pisici. Vârful concentrației de 4,5 μg/ml (câini) și 3,8 μg/ml (pisici) sunt atinse la trei ore după administrarea orală, susținând că doxiciclina este absorbită rapid din tractul gastro-intestinal.

Distribuția

Doxicilina este larg distribuită prin tot organismul datorită caracteristicilor sale sporite fizico-chimice, fiind foarte liposolubilă. Volumul de distribuție este de 1,72 l/kg la câini și 0,9 l/kg la pisici, dovedește că doxicilina se distribuie din sânge în țesuturi.

Rata de legare de proteine la câini este raportată la 91,75%± 0,63 și 91,4% în literatura de specialitate. Pentru pisici, o publicație raportează o rată de 98,35% (+/- 0,24). Concentrațiile de la nivelul țesuturilor, cu excepția pielii, au în general nivele mai ridicate față de cele plasmatice; inclusiv excreția la nivelul organelor (ficat, rinichi și intestine) și pentru plămâni.

Eliminarea

După o singură administrare, timpul de înjumătățire plasmatic ($T_{1/2}$) este 7,84 ore la câini și respectiv 5,82 ore la pisici. Excreția are loc în formă activă nemodificată (90%) prin fecale (aproximativ 75%), prin urină (aproximativ 25%) și mai puțin de 5% prin căile biliare.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități majore

Nu se cunosc.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la temperatură mai mică de 25 °C.

A se păstra blister-ul în cutie.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Blistere (complex de clorură de polivinil și clorură de acetyl) cu câte 10 comprimate în cutii de carton.

Cutie de carton cu 2 blistere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 5 blistere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 10 blistere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 50 listere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 100 blistere a 10 comprimate.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Să fie completat la nivel național

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Să fie completat la nivel național

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu se aplică.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton pentru 2x 10 comprimate, 5x10 comprimate, 10x10 comprimate; 50x10 comprimate, 100x 10 comprimate.

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 20 mg comprimate pentru câini și pisici.
Doxiciclină hclat.

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține:
Doxiciclină (doxiciclină hclat) 20 mg

3. FORMA FARMACEUTICĂ

comprimate

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

2x 10 comprimate
5x 10 comprimate
10 x 10 comprimate
50 x 10 comprimate
100 x 10 comprimate

5. SPECII ȚINTĂ

Câini și pisici

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE**9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ**

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se păstra la temperatură mai mică de 25 °C.
A se păstra blister-ul în cutie.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE BLISTERE SAU FOLII

Blister cu 10 comprimate

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 20 mg comprimate pentru câini și pisici
Doxiciclină hclat.

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE



3. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

4. NUMĂRUL SERIEI

Lot

5. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B.PROSPECT

PROSPECT
{Nume Inventat} 20 mg, comprimate pentru câini și pisici

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

Să fie completat la nivel național

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Franța

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 20 mg comprimate pentru câini și pisici.

Doxiciclină hclat

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Fiecare comprimat conține:

Substanță activă:

Doxiciclină (doxiciclină hclat) 20 mg

Comprimate biconvexe, marcate, de culoare galben deschis până la galben.

Comprimatele pot fi divizate în două părți egale.

4 INDICAȚIE (INDICAȚII)

Câini:

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

Pentru tratamentul ehrlichiozei canine provocată de *Ehrlichia canis*.

Pisici:

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se utilizează la animale cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu se utilizează la animale cu boli asociate cu vomă sau disfagie (dificultate de a înghiți) (vezi de asemenea secțiunea “Reacții adverse”).

Nu se utilizează la animale cu fotosensibilitate cunoscută (vezi de asemenea secțiunea “Reacții adverse”).

Nu se utilizează la pui de câine și pui de pisică înaintea formării complete a smalțului dinților.

6. REACȚII ADVERSE

Reacții adverse gastrointestinale, inclusiv vomă, greață (semne că animalul nu se simte bine), salivă (secreție exagerată de salivă), esofagită (iritarea esofagului) și diaree au fost raportate foarte rar în rapoarte spontane.

Fotosensibilitatea și fotodermatita (iritarea pielii) pot apărea în urma tratamentului cu tetraciclină, după expunerea la lumina intensă a soarelui sau la lumină ultravioletă (vezi de asemenea secțiunea “Contraindicații”).

Utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a danturii poate duce la decolorarea dinților.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate)

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Câini și pisici .

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Doza este de 10 mg de doxiciclină pe kg greutate corporală zilnic, corespunzător unui comprimat pe 2 kg greutate corporală. Doza poate fi împărțită în două administrări zilnice. Durata tratamentului poate fi adaptată în funcție de răspunsul clinic, în urma evaluării beneficiu /risc a medicului veterinar.

Boala	Dozaj	Durata tratamentului
Infecții ale tractului respirator	10 mg/kg zilnic	5-10 zile
Ehrlichioza canină	10 mg/kg zilnic	28 zile

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru a asigura dozarea corectă, greutatea corporală a animalelor trebuie determinată cât mai corect astfel încât să se evite supradozarea sau subdozarea. Comprimatele pot fi împărțite în două părți egale pentru a ajusta doza.

Comprimatele trebuie administrate cu hrana pentru a evita voma.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu se aplică.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se păstra la temperatură mai mare de 25 °C.

A se păstra blisterul în cutie.

A nu se utiliza după data expirării marcată pe etichetă.

EXP. Data expirării se referă la ultima zi din luna respectivă.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Pentru medicii veterinari

Infecția *Ehrlichia canină*: tratamentul trebuie început la instalarea semnelor clinice. Eliminarea completă a agenților patogeni nu este întotdeauna realizată, dar tratamentul timp de 28 de zile duce, în general, la rezoluția simptomelor și reducerea încărcăturii bacteriene. Prelungirea duratei de administrare bazată pe analiza beneficiu/risc a medicului veterinar, poate fi necesară mai ales în ehrlichioza severă sau cronică. Toți pacienții tratați trebuie monitorizați în mod regulat, chiar și după vindecarea clinică.

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Comprimatele trebuie administrate cu hrana, astfel încât să se evite stările de vomă și să se reducă iritarea esofagiană.

Produsul trebuie administrat cu precauție la animalele tinere, deoarece tetraciclinele pot provoca decolorarea permanentă a dinților când sunt administrate în perioada de dezvoltare a acestora.

Cu toate acestea, literatura pentru medicamente de uz uman indică faptul că doxiciclina este cea mai puțin susceptibilă tetraciclină de a provoca aceste anomalii, datorită capacității sale reduse de a chela calciu.

Pentru veterinari:

Utilizarea acestui produs medicinal veterinar trebuie să aibă la bază identificarea și testarea susceptibilității agenților patogeni țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice și cunoașterea susceptibilității agenților patogeni țintă la nivel local / regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara indicațiilor din prospect poate duce la creșterea prevalenței bacteriilor rezistente la doxiciclină și poate descrește eficiența tratamentului cu alte tetracicline, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie conformă cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la doxiciclină sau la alte tetracicline trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar și să poarte echipament de protecție constând în mănuși când manipulează produsul medicinal veterinar.

În caz de iritare a pielii, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

În caz de ingestie accidentală, mai ales la copii, pot apărea reacții adverse cum este starea de vomă. În vederea evitării ingestiei accidentale, blisterele trebuie introduse înapoi în ambalajul secundar și păstrate la loc sigur.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

Utilizare în perioada de gestație, lactație

Studiile de laborator la șobolani și iepuri nu au demonstrat existența efectelor teratogene sau embriotoxice ale doxiciclinei (malformații sau deformități ale embrionului). Cu toate acestea, deoarece nu există informații disponibile pentru speciile țintă, utilizarea nu este recomandată pe durata gestației. A se utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu risc a medicului veterinar.

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Doxiciclina nu trebuie utilizată concomitent cu alte antibiotice, în special cu medicamentele bactericide precum β -lactamine (de exemplu penicilina, ampicilina). Poate apărea rezistența încrucișată la asocierea cu tetraciclina.

Timpul de înjumătățire al doxiciclinei este redus de administrarea concomitentă a barbituricelor (unele tipuri de sedative sau tranchilizante), fenitoinii sau carbamazepinei (două tipuri de medicamente anti-epileptice).

Ajustarea dozei poate fi necesară la subiecții sub tratament cu anticoagulante (diluanti de sânge), deoarece tetraciclinele reduc activitatea plasmatică a protrombinei.

Trebuie evitată administrarea simultană a pansamentelor gastrice orale, a medicamentelor antiacide (protectori pentru stomac) și a preparatelor, inclusiv cationi multivalenți deoarece acestea reduc disponibilitatea doxiciclinei.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Poate apărea vomă la câini, după administrarea a de 5 ori doza recomandată. Niveluri crescute ale ALT, GGT, ALP și ale bilirubinei totale au fost raportate la câini la administrarea a unei supradoze de 5 ori.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Să fie completat la nivel național

15. ALTE INFORMAȚII

Dimensiuni ambalaje:

2 x 10 comprimate, 5 x 10 comprimate, 10 x 10 comprimate, 50 x 10 comprimate sau 100 x 10 comprimate. Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 100 mg comprimate pentru câini și pisici.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține:

Substanță activă:

Doxiciclină (doxiciclină hclat) 100 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate biconvexe marcate, de culoare galben deschis până la galben.

Comprimatele pot fi divizate în două părți egale.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini și pisici.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Câini:

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

Pentru tratamentul ehrlichiozei canine provocată de *Ehrlichia canis*.

Pisici:

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se utilizează la animale cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu se utilizează la animale cu boli asociate cu vomă sau disfagie (vezi de asemenea secțiunea 4.6).

Nu se utilizează la animale cu fotosensibilitate cunoscută (vezi de asemenea secțiunea 4.6).

Nu se utilizează la pui de câine și pui de pisică înaintea formării complete a smalțului dinților.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Infecția *Ehrlichia canină*: tratamentul trebuie început la instalarea semnelor clinice. Eliminarea completă a agenților patogeni nu este întotdeauna realizată, dar tratamentul timp de 28 de zile duce, în general, la rezoluția simptomelor și reducerea încărcăturii bacteriene. Prelungirea duratei de administrare bazată pe analiza beneficiu/risc a medicului veterinar, poate fi necesară mai ales în ehrlichioza severă sau cronică. Toți pacienții tratați trebuie monitorizați în mod regulat, chiar și după vindecarea clinică.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Comprimatele trebuie administrate cu hrana, astfel încât să se evite stările de vomă și să se reducă iritarea esofagiană.

Produsul trebuie administrat cu precauție la animalele tinere, deoarece tetracilinele pot provoca decolorarea permanentă a dinților când sunt administrate în perioada de dezvoltare a acestora.

Cu toate acestea, literatura pentru medicamente de uz uman indică faptul că doxiciclina este cea mai puțin susceptibilă tetraciclină de a provoca aceste anomalii, datorită capacității sale reduse de a chela calciu.

Utilizarea acestui produs medicinal veterinar trebuie să aibă la bază identificarea și testarea susceptibilității agenților patogeni țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice și cunoașterea susceptibilității agenților patogeni țintă la nivel local / regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara indicațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) poate duce la creștere prevalenței bacteriilor rezistente la doxiciclină și poate descrește eficiența tratamentului cu alte tetraciline, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie conformă cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la doxiciclină sau la alte tetraciline trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar și să poarte echipament de protecție constând în mănuși când manipulează produsul medicinal veterinar.

În caz de iritare a pielii, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

În caz de ingestie accidentală, mai ales la copii, pot apărea reacții adverse cum este starea de vomă. În vederea evitării ingestiei accidentale, blisterele trebuie introduse înapoi în ambalajul secundar și păstrate la loc sigur.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Reacții adverse gastrointestinale, inclusiv vomă, greață, salivăție, esofagită și diaree au fost raportate foarte rar în rapoarte spontane.

Fotosensibilitatea și fotodermatita pot apărea în urma tratamentului cu tetraciclină, după expunerea la lumina intensă a soarelui sau la lumină ultravioletă (vezi secțiunea 4.3).

Utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a danturii poate duce la decolorarea dinților.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate)

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație

Studiile de laborator la șobolani și iepuri nu au demonstrat existența efectelor teratogene sau embriotoxice ale doxiciclinei. Cu toate acestea, deoarece nu există informații disponibile pentru speciile țintă, utilizarea nu este recomandată pe durata gestației.

A se utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu risc a medicului veterinar.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Doxiciclina nu trebuie utilizată concomitent cu alte antibiotice, în special cu medicamentele bactericide precum β -lactamine. Poate apărea rezistența încrucișată la asocierea cu tetraciline.

Timpul de înjumătățire al doxiciclinei este redus de administrarea concomitentă a barbituricelor, fenitoiniei sau carbamazepinei.

Ajustarea dozei poate fi necesară la subiecții sub tratament cu anticoagulante, deoarece tetracilinele reduc activitatea plasmatică a protrombina.

Trebuie evitată administrarea simultană a pansamentelor gastrice orale, a medicamentelor antiacide și a preparatelor, inclusiv cationi multivalenți deoarece acestea reduc disponibilitatea doxiciclinei.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Administrare orală.

Doza este de 10 mg de doxiciclină pe kg greutate corporală zilnic, corespunzător unui comprimat pe 10 kg greutate corporală. Pentru a asigura dozarea corectă, greutatea corporală a animalelor trebuie determinată cât mai corect astfel încât să se evite supradozarea sau subdozarea. Comprimatele pot fi împărțite în două părți egale pentru a ajusta doza. Doza poate fi împărțită în două administrări zilnice. Durata tratamentului poate fi adaptată în funcție de răspunsul clinic, în urma evaluării beneficiu /risc a medicului veterinar.

Boala	Dozaj	Durata tratamentului
Infecții ale tractului respirator	10 mg/kg zilnic	5-10 zile
Ehrlichioza canină	10 mg/kg zilnic	28 zile

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Poate apărea vomă la câini, după administrarea a de 5 ori doza recomandată. Niveluri crescute ale ALT, GGT, ALP și ale bilirubinei totale au fost raportate la câini la administrarea a unei supradoze de 5 ori.

4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, tetraciline

Codul veterinar ATC: QJ01AA02

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Doxiciclina este o tetracilină cu spectru larg de acțiune aparținând familiei antibioticelor cu acțiune împotriva unui număr mare de bacterii gram pozitive și gram negative inclusiv speciile aerobice și anaerobice.

Doxiciclina inhibă sinteza proteinei bacteriene fixându-se pe subunitățile 30S ribozomale. Ceea ce interferează cu legarea aminoacil-tARN-ului de complexul mARN ribozom și previne cuplarea aminoacizilor de lanțurile de peptide lungi, doxiciclina are predominant o activitate bacteriostatică.

Doxiciclina penetrează celula bacteriană atât prin transportul activ cât și prin difuzia pasivă. Mecanismele principale ale rezistenței dobândite la antibioticele din clasa tetraciclinelor includ efluxul activ și protecția ribozomală. Un al treilea mecanism este modificarea enzimatică. Genele care mediază rezistența pot fi transportate de plasmide sau transpozioane, cum ar fi, *tet(M)*, *tet(O)*, și *tet(B)* care pot fi găsite atât în organisme gram- pozitiv și gram- negativ inclusiv izolate clinic.

Rezistența încrucișată cu alte tetracicline este obișnuită dar depinde de mecanismul prin care se dobândește rezistența. Datorită liposolubilității și a abilității mai mari de a trece prin membranele celulare (în comparație cu tetraciclina), doxiciclina își menține un anumit grad de eficacitate împotriva microorganismelor cu rezistență dobândită la tetracicline, prin intermediul pompelor de eflux. Cu toate acestea, rezistența mediata de proteinele de protecție ribozomală conferă rezistență încrucișată la doxiciclină.

Următoarele valori CMI ale bacteriilor țintă au fost colectate între anii 2017 și 2018, parte a studiilor de supraveghere, în derulare în Europa.:

Agent bacterian patogen	Originea (numărul tulpinilor testate)	CMI ₅₀ (μg/ml)	CMI ₉₀ (μg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Câini –tract respirator (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pisici –tract respirator (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Câini –tract respirator (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Pisici –tract respirator (77)	0,12	0,25

Datele susceptibilității la antibiotice pentru *Ehrlichia canis* sunt limitate.

5.2 Particularități farmacocinetice

Absorbția

După administrarea orală, biodisponibilitatea doxiciclinei este de 45% la câini și 48% la pisici. Vârful concentrației de 4,5 μg/ml (câini) și 3,8 μg/ml (pisici) sunt atinse la trei ore după administrarea orală, susținând că doxiciclina este absorbită rapid din tractul gastro-intestinal.

Distribuția

Doxiciclina este larg distribuită prin tot organismul datorită caracteristicilor sale sporite fizico-chimice, fiind foarte liposolubilă. Volumul de distribuție este de 1,72 l/kg la câini și 0,9 l/kg la pisici, dovedește că doxiciclina se distribuie din sânge în țesuturi.

Rata de legare de proteine la câini este raportată la 91,75%± 0,63 și 91,4% în literatura de specialitate. Pentru pisici, o publicație raportează o rată de 98,35% (+/- 0,24). Concentrațiile de la nivelul țesuturilor, cu excepția pielii, au în general nivele mai ridicate față de cele plasmatice; inclusiv excreția la nivelul organelor (ficat, rinichi și intestine) și pentru plămâni.

Eliminarea

După o singură administrare, timpul de înjumătățire plasmatic ($T_{1/2}$) este 7,84 ore la câini și respectiv 5,82 ore la pisici. Excreția are loc în formă activă nemodificată (90%) prin fecale (aproximativ 75%), prin urină (aproximativ 25%) și mai puțin de 5% prin căile biliare.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități majore

Nu se cunosc.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la temperatură mai mică de 25 °C.

A se păstra blister-ul în cutie.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Blistere (complex de clorură de polivinil și clorură de acetyl) cu câte 10 sau 50 de comprimate în cutii de carton.

Cutie de carton cu 1 blister a 50 comprimate.

Cutie de carton cu 2 blistere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 5 blistere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 10 blistere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 50 listere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 100 blistere a 10 comprimate.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Să fie completat la nivel național

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Să fie completat la nivel național

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu se aplică.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton pentru 1x50 comprimate, 2x 10 comprimate, 5x10 comprimate, 10x10 comprimate; 50x10 comprimate, 100 x 10 comprimate.

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 100 mg comprimate pentru câini și pisici.
Doxiciclină hclat.

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține:
Doxiciclină (doxiciclină hclat) 100 mg

3. FORMA FARMACEUTICĂ

comprimate

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

1x 50 comprimate
2x 10 comprimate
5x 10 comprimate
10 x 10 comprimate
50 x 10 comprimate
100 x 10 comprimate

5. SPECII ȚINTĂ

Câini și pisici

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE**9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ**

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se păstra la temperatură mai mică de 25 °C.
A se păstra blister-ul în cutie.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE BLISTERE SAU FOLII

Blister cu 10 comprimate și 50 de comprimate

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 100 mg comprimate pentru câini și pisici.
Doxicilină hclat.

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE



3. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

4. NUMĂRUL SERIEI

Lot

5. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B. PROSPECT

PROSPECT
{Nume Inventat} 100 mg, comprimate pentru câini și pisici

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

Să fie completat la nivel național

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Franța

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 100 mg comprimate pentru câini și pisici.

Doxiciclină hclat

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Fiecare comprimat conține:

Substanță activă:

Doxiciclină (doxiciclină hclat) 100 mg

Comprimate biconvexe marcate, de culoare galben deschis până la galben.

Comprimatele pot fi împărțite în două părți egale.

4 INDICAȚIE (INDICAȚII)

Câini:

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

Pentru tratamentul ehrlichiozei canine provocată de *Ehrlichia canis*.

Pisici:

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se utilizează la animale cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu se utilizează la animale cu boli asociate cu vomă sau disfagie (dificultate de a înghiți) (vezi de asemenea secțiunea “Reacții adverse”).

Nu se utilizează la animale cu fotosensibilitate cunoscută (vezi de asemenea secțiunea “Reacții adverse”).

Nu se utilizează la pui de câine și pui de pisică înaintea formării complete a smalțului dinților.

6. REACȚII ADVERSE

Reacții adverse gastrointestinale, inclusiv vomă, greață (semne că animalul nu se simte bine), salivă (secreție exagerată de salivă), esofagită (iritarea esofagului) și diaree au fost raportate foarte rar în rapoarte spontane.

Fotosensibilitatea și fotodermatita (iritarea pielii) pot apărea în urma tratamentului cu tetraciclină, după expunerea la lumina intensă a soarelui sau la lumină ultravioletă (vezi de asemenea secțiunea “Contraindicații”).

Utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a danturii poate duce la decolorarea dinților.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate)

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Câini și pisici.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Doza este de 10 mg de doxiciclină pe kg greutate corporală zilnic, corespunzător unui comprimat pe 10 kg greutate corporală. Doza poate fi împărțită în două administrări zilnice. Durata tratamentului poate fi adaptată în funcție de răspunsul clinic, în urma evaluării beneficiu/risc a medicului veterinar.

Boala	Dozaj	Durata tratamentului
Infecții ale tractului respirator	10 mg/kg zilnic	5-10 zile
Ehrlichioza canină	10 mg/kg zilnic	28 zile

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru a asigura dozarea corectă, greutatea corporală a animalelor trebuie determinată cât mai corect astfel încât să se evite supradozarea sau subdozarea. Comprimatele pot fi împărțite în două părți egale pentru a ajusta doza.

Comprimatele trebuie administrate cu hrana pentru a evita voma.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu se aplică.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se păstra la temperatură mai mare de 25 °C.

A se păstra blisterul în cutie.

A nu se utiliza după data expirării marcată pe etichetă. EXP. Data expirării se referă la ultima zi din luna respectivă.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Pentru medicii veterinari

Infecția *Ehrlichia canină*: tratamentul trebuie început la instalarea semnelor clinice. Eliminarea completă a agenților patogeni nu este întotdeauna realizată, dar tratamentul timp de 28 de zile duce, în general, la rezoluția simptomelor și reducerea încărcăturii bacteriene. Prolungirea duratei de administrare bazată pe analiza beneficiu/ risc a medicului veterinar, poate fi necesară mai ales în ehrlichioza severă sau cronică. Toți pacienții tratați trebuie monitorizați în mod regulat, chiar și după vindecarea clinică.

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Comprimatele trebuie administrate cu hrana, astfel încât să se evite stările de vomă și să se reducă iritarea esofagiană.

Produsul trebuie administrat cu precauție la animalele tinere, deoarece tetraciclinele pot provoca decolorarea permanentă a dinților când sunt administrate în perioada de dezvoltare a acestora.

Cu toate acestea, literatura pentru medicamente de uz uman indică faptul că doxiciclina este cea mai puțin susceptibilă tetraciclină de a provoca aceste anomalii, datorită capacității sale reduse de a chela calciu.

Pentru veterinari:

Utilizarea acestui produs medicinal veterinar trebuie să aibă la bază identificarea și testarea susceptibilității agenților patogeni țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice și cunoașterea susceptibilității agenților patogeni țintă la nivel local / regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara indicațiilor din prospect poate duce la creșterea prevalenței bacteriilor rezistente la doxiciclină și poate descrește eficiența tratamentului cu alte tetracicline, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie conformă cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la doxiciclină sau la alte tetracicline trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar și să poarte echipament de protecție constând în mănuși când manipulează produsul medicinal veterinar.

În caz de iritare a pielii, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

În caz de ingestie accidentală, mai ales la copii, pot apărea reacții adverse cum este starea de vomă. În vederea evitării ingestiei accidentale, blisterele trebuie introduse înapoi în ambalajul secundar și păstrate la loc sigur.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

Utilizare în perioada de gestație, lactație

Studiile de laborator la șobolani și iepuri nu au demonstrat existența efectelor teratogene sau embriotoxice ale doxiciclinei (malformații sau deformități ale embrionului). Cu toate acestea, deoarece nu există informații disponibile pentru speciile țintă, utilizarea nu este recomandată pe durata gestației. A se utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu risc a medicului veterinar.

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Doxiciclina nu trebuie utilizată concomitent cu alte antibiotice, în special cu medicamentele bactericide precum β -lactamine (de exemplu penicilina, ampicilina). Poate apărea rezistența încrucișată la asocierea cu tetraciclina.

Timpul de înjumătățire al doxiciclinei este redus de administrarea concomitentă a barbituricelor (unele tipuri de sedative sau tranchilizante), fenitoiniei sau carbamazepinei (două tipuri de medicamente anti-epileptice).

Ajustarea dozei poate fi necesară la subiecții sub tratament cu anticoagulante (diluanti de sânge), deoarece tetraciclinele reduc activitatea plasmatică a protrombinei.

Trebuie evitată administrarea simultană a pansamentelor gastrice orale, a medicamentelor antiacide (protectori pentru stomac) și a preparatelor, inclusiv cationi multivalenți deoarece acestea reduc disponibilitatea doxiciclinei.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Poate apărea vomă la câini, după administrarea a de 5 ori doza recomandată. Niveluri crescute ale ALT, GGT, ALP și ale bilirubinei totale au fost raportate la câini la administrarea a unei supradoze de 5 ori.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Să fie completat la nivel național

15. ALTE INFORMAȚII

Dimensiuni ambalaje:

2 x 10 comprimate, 5 x 10 comprimate, 10 x 10 comprimate, 50 x 10 comprimate sau 100 x 10 comprimate. Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 250 mg comprimate pentru câini.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține:

Substanță activă:

Doxiciclină (doxiciclină hclat) 250 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate biconvexe marcate, de culoare galben deschis până la galben.

Comprimatele pot fi divizate în două părți egale.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

Pentru tratamentul ehrlichiozei canine provocată de *Ehrlichia canis*.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se utilizează la animale cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu se utilizează la animale cu boli asociate cu vomă sau disfagie (vezi de asemenea secțiunea 4.6).

Nu se utilizează la animale cu fotosensibilitate cunoscută (vezi de asemenea secțiunea 4.6).

Nu se utilizează la pui înaintea formării complete a smalțului dinților.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Infecția *Ehrlichia canină*: tratamentul trebuie început la instalarea semnelor clinice. Eliminarea completă a agenților patogeni nu este întotdeauna realizată, dar tratamentul timp de 28 de zile duce, în general, la rezoluția simptomelor și reducerea încărcăturii bacteriene. Prelungirea duratei de administrare bazată pe analiza beneficiu/ risc a medicului veterinar, poate fi necesară mai ales în ehrlichioza severă sau cronică. Toți pacienții tratați trebuie monitorizați în mod regulat, chiar și după vindecarea clinică.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Comprimatele trebuie administrate cu hrana, astfel încât să se evite stările de vomă și să se reducă iritarea esofagiană.

Produsul trebuie administrat cu precauție la animalele tinere, deoarece tetraciclina pot provoca decolorarea permanentă a dinților când sunt administrate în perioada de dezvoltare a acestora.

Cu toate acestea, literatura pentru medicamente de uz uman indică faptul că doxiciclina este cea mai puțin susceptibilă tetraciclină de a provoca aceste anomalii, datorită capacității sale reduse de a chela calciu.

Utilizarea acestui produs medicinal veterinar trebuie să aibă la bază identificarea și testarea susceptibilității agenților patogeni țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice și cunoașterea susceptibilității agenților patogeni țintă la nivel local / regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara indicațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) poate duce la creștere prevalenței bacteriilor rezistente la doxiciclina și poate descrește eficiența tratamentului cu alte tetraciclina, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie conformă cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la doxiciclina sau la alte tetraciclina trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar și să poarte echipament de protecție constând în mănuși când manipulează produsul medicinal veterinar.

În caz de iritare a pielii, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

În caz de ingestie accidentală, mai ales la copii, pot apărea reacții adverse cum este starea de vomă. În vederea evitării ingestiei accidentale, blisterele trebuie introduse înapoi în ambalajul secundar și păstrate la loc sigur.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Reacții adverse gastrointestinale, inclusiv vomă, greață, salivă, esofagită și diaree au fost raportate foarte rar în rapoarte spontane.

Fotosensibilitatea și fotodermatita pot apărea în urma tratamentului cu tetraciclină, după expunerea la lumina intensă a soarelui sau la lumină ultravioletă (vezi secțiunea 4.3).

Utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a danturii poate duce la decolorarea dinților.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate)

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație

Studiile de laborator la șobolani și iepuri nu au demonstrat existența efectelor teratogene sau embriotoxice ale doxiciclinei. Cu toate acestea, deoarece nu există informații disponibile pentru speciile țintă, utilizarea nu este recomandată pe durata gestației.

A se utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu risc a medicului veterinar.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Doxiciclina nu trebuie utilizată concomitent cu alte antibiotice, în special cu medicamentele bactericide precum β -lactamine. Poate apărea rezistența încrucișată la asocierea cu tetraciline.

Timpul de înjumătățire al doxicilinei este redus de administrarea concomitentă a barbituricelor, fenitoiniei sau carbamazepinei.

Ajustarea dozei poate fi necesară la subiecții sub tratament cu anticoagulante, deoarece tetracilinele reduc activitatea plasmatică a protrombina.

Trebuie evitată administrarea simultană a pansamentelor gastrice orale, a medicamentelor antiacide și a preparatelor, inclusiv cationi multivalenți deoarece acestea reduc disponibilitatea doxicilinei.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Administrare orală.

Doza este de 10 mg de doxicilină pe kg greutate corporală zilnic, corespunzător unui comprimat pe 25 kg greutate corporală. Pentru a asigura dozarea corectă, greutatea corporală a animalelor trebuie determinată cât mai corect astfel încât să se evite supradozarea sau subdozarea. Comprimatele pot fi împărțite în două părți egale pentru a ajusta doza. Doza poate fi împărțită în două administrări zilnice. Durata tratamentului poate fi adaptată în funcție de răspunsul clinic, în urma evaluării beneficiu/ risc a medicului veterinar.

Boala	Dozaj	Durata tratamentului
Infecții ale tractului respirator	10 mg/kg zilnic	5-10 zile
Ehrlichioza canină	10 mg/kg zilnic	28 zile

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Poate apărea vomă la câini, după administrarea a de 5 ori doza recomandată. Niveluri crescute ale ALT, GGT, ALP și ale bilirubinei totale au fost raportate la câini la administrarea a unei supradoze de 5 ori.

4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, tetraciline

Codul veterinar ATC: QJ01AA02

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Doxiciclina este o tetracilină cu spectru larg de acțiune aparținând familiei antibioticelor cu acțiune împotriva unui număr mare de bacterii gram pozitive și gram negative inclusiv speciile aerobice și anaerobice.

Doxiciclina inhibă sinteza proteinei bacteriene fixându-se pe subunitățile 30S ribozomale. Ceea ce interferează cu legarea aminoacetil-tARN-ului de complexul mARN ribozom și previne cuplarea amino acizilor de lanțurile de peptide lungi, doxicilina are predominant o activitate bacteriostatică.

Doxiciclina penetrează celula bacteriană atât prin transportul activ cât și prin difuzia pasivă.

Mecanismele principale ale rezistenței dobândite la antibioticele din clasa tetracinelor includ efluxul activ și protecția ribozomală. Un al treilea mecanism este modificarea enzimatică. Genele care mediază

rezistența pot fi transportate de plasmide sau transpozioane, cum ar fi, *tet(M)*, *tet (O)*, și *tet (B)* care pot fi găsite atât în organismele gram- pozitiv și gram- negativ inclusiv izolate clinic.

Rezistența încrucișată cu alte tetraciline este obișnuită dar depinde de mecanismul prin care se dobândește rezistența. Datorită liposolubilității și a abilității mai mari de a trece prin membranele celulare (în comparație cu tetraciclina), doxiciclina își menține un anumit grad de eficacitate împotriva micro organismelor cu rezistență dobândită la tetraciline, prin intermediul pompelor de eflux. Cu toate acestea, rezistența mediată de proteinele de protecție ribozomală conferă rezistență încrucișată la doxiciclină.

Următoarele valori CMI ale bacteriilor țintă au fost colectate între anii 2017 și 2018, parte a studiilor de supraveghere, în derulare în Europa.:

Agent bacterian patogen	Originea (numărul tulpinilor testate)	CMI ₅₀ (μg/ml)	CMI ₉₀ (μg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Câini –tract respirator (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Câini –tract respirator (27)	0,12	0,25

Datele susceptibilității la antibiotice pentru *Ehrlichia canis* sunt limitate.

5.2 Particularități farmacocinetice

Absorbția

După administrarea orală, biodisponibilitatea doxiciclinei este de 45% la câini. Vârful concentrației de 4,5μg/ml (câini) sunt atinse la trei ore după administrarea orală, susținând că doxiciclina este absorbită rapid din tractul gastro-intestinal.

Distribuția

Doxicilina este larg distribuită prin tot organismul datorită caracteristicilor sale sporite fizico-chimice, fiind foarte liposolubilă. Volumul de distribuție este de 1,72 l/kg la câini, dovedește că doxicilina se distribuie din sânge în țesuturi.

Rata de legare de proteine la câini este raportată la 91,75%± 0,63 și 91,4% în literatura de specialitate.

Concentrațiile de la nivelul țesuturilor, cu excepția pielii, au în general nivele mai ridicate față de cele plasmatic; inclusiv excreția la nivelul organelor (ficat, rinichi și intestine) și pentru plămâni.

Eliminarea

După o singură administrare, timpul de înjumătățire plasmatic ($T_{1/2}$) este 7,84 ore la câini. Excreția are loc în formă activă nemodificată (90%) prin fecale (aproximativ 75%), prin urină (aproximativ 25%) și mai puțin de 5% prin căile biliare.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități majore

Nu se cunosc.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la temperatură mai mică de 25 °C.

A se păstra blister-ul în cutie.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Blistere (complex de clorură de polivinil și clorură de acetyl) cu câte 10 comprimate în cutii de carton.

Cutie de carton cu 1 blister a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 2 blistere a 10 comprimate.

Cutie de carton cu 10 blistere a 10 comprimate.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Să fie completat la nivel național

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Să fie completat la nivel național

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu se aplică.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton pentru 1x10 comprimate, 2x 10 comprimate, 10x10 comprimate.

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 250 mg comprimate pentru câini.
Doxiciclină hclat.

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține:
Doxiciclină (doxiciclină hclat) 250 mg

3. FORMA FARMACEUTICĂ

comprimate

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

1x 10 comprimate
2x 10 comprimate
10 x 10 comprimate

5. SPECII ȚINTĂ

Câini

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)**7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE**9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ****10. DATA EXPIRĂRII**

EXP {lună/an}

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A se păstra la temperatură mai mică de 25 °C.
A se păstra blister-ul în cutie.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, DUPĂ CAZ

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Să fie completat la nivel național

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE BLISTERE SAU FOLII

Blister cu 10 comprimate

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 250 mg comprimate pentru câini
Doxiciclină hclat.

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE



3. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

4. NUMĂRUL SERIEI

Lot

5. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B. PROSPECT

PROSPECT
{Nume Inventat} 250 mg, comprimate pentru câini

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

Să fie completat la nivel național

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4 Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Franța

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

{Nume Inventat} 250 mg comprimate pentru câini.

Doxiciclină hclat

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Fiecare comprimat conține:

Substanță activă:

Doxiciclină (doxiciclină hclat) 250 mg

Comprimate biconvexe marcate, de culoare galben deschis până la galben.

Comprimatele pot fi divizate în două părți egale.

4 INDICAȚIE (INDICAȚII)

Pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator inclusiv rinite, tonsilite și bronhopneumonia provocată de *Bordetella bronchiseptica* și *Pasteurella* spp. susceptibile la doxiciclină.

Pentru tratamentul ehrlichiozei canine provocată de *Ehrlichia canis*.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se utilizează în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se utilizează la animale cu insuficiență renală sau hepatică.

Nu se utilizează la animale cu boli asociate cu vomă sau disfagie (dificultate de a înghiți) (vezi de asemenea secțiunea “Reacții adverse”).

Nu se utilizează la animale cu fotosensibilitate cunoscută (vezi de asemenea secțiunea “Reacții adverse”).

Nu se utilizează la pui înaintea formării complete a smalțului dinților.

6. REACȚII ADVERSE

Reacții adverse gastrointestinale, inclusiv vomă, greață (semne că animalul nu se simte bine), salivă (secreție exagerată de salivă), esofagită (iritarea esofagului) și diaree au fost raportate foarte rar în rapoarte spontane.

Fotosensibilitatea și fotodermatita (iritarea pielii) pot apărea în urma tratamentului cu tetraciclină, după expunerea la lumina intensă a soarelui sau la lumină ultravioletă (vezi de asemenea secțiunea "Contraindicații").

Utilizarea tetraciclinelor în perioada de dezvoltare a danturii poate duce la decolorarea dinților.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate)

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să informați medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Câini.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Doza este de 10 mg de doxiciclină pe kg greutate corporală zilnic, corespunzător unui comprimat pe 25 kg greutate corporală. Doza poate fi împărțită în două administrări zilnice. Durata tratamentului poate fi adaptată în funcție de răspunsul clinic, în urma evaluării beneficiu/ risc a medicului veterinar.

Boala	Dozaj	Durata tratamentului
Infecții ale tractului respirator	10 mg/kg zilnic	5-10 zile
Ehrlichioza canină	10 mg/kg zilnic	28 zile

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pentru a asigura dozarea corectă, greutatea corporală a animalelor trebuie determinată cât mai corect astfel încât să se evite supradozarea sau subdozarea. Comprimatele pot fi împărțite în două părți egale pentru a ajusta doza.

Comprimatele trebuie administrate cu hrana pentru a evita voma.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Nu se aplică.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

A nu se păstra la temperatură mai mare de 25 °C.

A se păstra blisterul în cutie.

A nu se utiliza după data expirării marcată pe etichetă.

EXP. Data expirării se referă la ultima zi din luna respectivă.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Pentru medicii veterinari

Infecția *Ehrlichia canină*: tratamentul trebuie început la instalarea semnelor clinice. Eliminarea completă a agenților patogeni nu este întotdeauna realizată, dar tratamentul timp de 28 de zile duce, în general, la rezoluția simptomelor și reducerea încărcăturii bacteriene. Prelungirea duratei de administrare bazată pe analiza beneficiu/ risc a medicului veterinar, poate fi necesară mai ales în ehrlichioza severă sau cronică. Toți pacienții tratați trebuie monitorizați în mod regulat, chiar și după vindecarea clinică.

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Comprimatele trebuie administrate cu hrana, astfel încât să se evite stările de vomă și să se reducă iritarea esofagiană.

Produsul trebuie administrat cu precauție la animalele tinere, deoarece tetraciclinele pot provoca decolorarea permanentă a dinților când sunt administrate în perioada de dezvoltare a acestora.

Cu toate acestea, literatura pentru medicamente de uz uman indică faptul că doxiciclina este cea mai puțin susceptibilă tetraciclină de a provoca aceste anomalii, datorită capacității sale reduse de a chela calciu.

Pentru veterinari:

Utilizarea acestui produs medicinal veterinar trebuie să aibă la bază identificarea și testarea susceptibilității agenților patogeni țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informații epidemiologice și cunoașterea susceptibilității agenților patogeni țintă la nivel local / regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara indicațiilor din prospect poate duce la creștere prevalenței bacteriilor rezistente la doxiciclină și poate descrește eficiența tratamentului cu alte tetracicline, datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să fie conformă cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la doxiciclină sau la alte tetracicline trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar și să poarte echipament de protecție constând în mănuși când manipulează produsul medicinal veterinar.

În caz de iritare a pielii, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

În caz de ingestie accidentală, mai ales la copii, pot apărea reacții adverse cum este starea de vomă. În vederea evitării ingestiei accidentale, blisterele trebuie introduse înapoi în ambalajul secundar și păstrate la loc sigur.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul produsului sau eticheta.

Utilizare în perioada de gestație, lactație

Studiile de laborator la șobolani și iepuri nu au demonstrat existența efectelor teratogene sau embriotoxice ale doxiciclinei (malformații sau deformități ale embrionului). Cu toate acestea, deoarece nu există informații disponibile pentru speciile țintă, utilizarea nu este recomandată pe durata gestației.

A se utiliza în conformitate cu evaluarea beneficiu risc a medicului veterinar.

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Doxiciclina nu trebuie utilizată concomitent cu alte antibiotice, în special cu medicamentele bactericide precum β -lactamine (de exemplu penicilina, ampicilina). Poate apărea rezistența încrucișată la asocierea cu tetraciline.

Timpul de înjumătățire al doxicilinei este redus de administrarea concomitentă a barbituricelor (unele tipuri de sedative sau tranchilizante), fenitoiniei sau carbamazepinei (două tipuri de medicamente anti-epileptice).

Ajustarea dozei poate fi necesară la subiecții sub tratament cu anticoagulante (diluanti de sânge), deoarece tetracilinele reduc activitatea plasmatică a protrombina.

Trebuie evitată administrarea simultană a pansamentelor gastrice orale, a medicamentelor antiacide (protectori pentru stomac) și a preparatelor, inclusiv cationi multivalenți deoarece acestea reduc disponibilitatea doxicilinei.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Poate apărea vomă la câini, după administrarea a de 5 ori doza recomandată. Niveluri crescute ale ALT, GGT, ALP și ale bilirubinei totale au fost raportate la câini la administrarea a unei supradoze de 5 ori.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

Să fie completat la nivel național

15. ALTE INFORMAȚII

Dimensiuni ambalaje:

1 x 10 comprimate, 2 x 10 comprimate, 10 x 10 comprimate. Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.