

Príloha I

**Zoznam obchodných názvov, liekovej formy, sily
veterinárnych liekov, cieľových druhov zvierat, spôsobu
podávania, držiteľov rozhodnutia o registrácii v členskom
štáte**

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Belgicko	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Belgicko	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Chorvátsko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Chorvátsko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxycyklín	250 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Česká republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Česká republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Dánsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Dánsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Francúzsko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Francúzsko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Francúzsko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxycyklín	250 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Nemecko	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Grécko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Grécko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Grécko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxycyklín	250 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Írsko	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Írsko	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Taliansko	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Taliansko	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Taliansko	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doxycyklín	250 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Litva	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletés	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Litva	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletés	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Luxembourg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Luxembourg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Nórsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Nórsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Portugalsko	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Portugalsko	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Portugalsko	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxycyklín	250 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Rumunsko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Rumunsko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Rumunsko	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxycyklín	250 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Slovenská republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Slovenská republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Španielsko	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	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Španielsko	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	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Perorálne použitie
Švédsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie
Švédsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Mačky a psy	Perorálne použitie

Členský štát EU/EEA	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov	INN	Sila	Lieková forma	Cieľový druh	Spôsob podávania
Holandsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Mačky a psy	Oral use
Holandsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Oral use
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyklín	100 mg	Tablety	Psy	Oral use
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyklín	20 mg	Tablety	Mačky a psy	Oral use

¹ Pre Spojené kráľovstvo sa od 1 januára 2021 EU zákon vzťahuje len na územie Severného Írska (SI) v rozsahu stanovenom v Protokole o Írsku/SI.

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu
a písomnej informácii pre používateľov**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Ronaxan a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

1. Úvod

Liek Ronaxan a súvisiace názvy sú tablety obsahujúce 20 mg, 100 mg alebo 250 mg liečiva doxycyklín hydrochlorid. Doxycyklín je druhá generácia širokospektrálnych cyklínov patriacich do skupiny tetracyklínov. Je účinný proti mnohým grampozitívnym a gramnegatívnym patogénom vrátane kmeňov rezistentných voči prvej generácii tetracyklínov.

Dňa 12. augusta 2019 Nemecko zaslalo Európskej agentúre pre lieky (ďalej len „agentúra“) oznámenie o postúpení veci podľa článku 34 smernice 2001/82/ES v súvislosti s liekom Ronaxan a súvisiacimi názvami. Nemecko postúpilo túto vec z dôvodu odlišných vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov EÚ, čo viedlo k nezrovnalostiam v informáciách o lieku Ronaxan a súvisiace názvy.

Hlavné oblasti nezhôd v existujúcich informáciách o lieku sa týkajú cieľových druhov, indikácií a dávkovania.

Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) bol požiadaný o stanovisko k tejto veci a o harmonizáciu informácií o lieku Ronaxan a jeho súvisiace názvy.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Toto postúpenie veci sa týka lieku Ronaxan vo forme tabliet v dávke 20 mg, 100 mg a 250 mg.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.1 Cieľové druhy

V prípade lieku Ronaxan vo forme 20 mg tabliet boli všetky príslušné lieky povolené pre cieľový druh „psy a mačky“, pričom v znení pre cieľový druh „psy“ existovali malé rozdiely. Preto sa harmonizácia cieľového druhu „psy a mačky“ považovala za prijateľnú.

V prípade lieku Ronaxan vo forme 100 mg tabliet bola harmonizácia cieľového druhu na „psy a mačky“ v niektorých členských štátoch rozšírením na cieľový druh mačka. Keďže liek Ronaxan bol na použitie u mačiek registrovaný už dlhý čas bez výhrad týkajúcich sa nedostatočnej účinnosti alebo bezpečnosti na základe farmakovigilančných údajov, táto harmonizácia sa tiež považovala za prijateľnú.

Liek Ronaxan vo forme 250 mg tabliet bol povolený na použitie u psov vo všetkých liekoch, ktorých sa týka toto postúpenie, a držiteľ rozhodnutia o registrácii preto nenavrhol žiadnu zmenu, keďže harmonizácia sa už vykonala.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Indikácia v prípade respiračných infekcií

Navrhovaná indikácia pre psy bola: „Na liečbu akútnych a chronických infekcií horných dýchacích ciest a komplexu infekčných ochorení dýchacích ciest u psov vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchitídy spôsobovaných baktériami *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*“

Navrhovaná indikácia pre mačky bola: „Na liečbu akútnych a chronických infekcií horných dýchacích ciest vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchitídy spôsobovaných baktériami *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*“

Navrhovanú indikáciu v prípade respiračných infekcií držiteľ rozhodnutia o registrácii podporil odvolaním sa na údaje o minimálnej inhibičnej koncentrácii (MIC) doxycyklínu pre cieľové patogény,

farmakokinetické/farmakodynamické údaje vrátane novej analýzy, ktoré boli zahrnuté v odbornej správe držiteľa rozhodnutia o registrácii, a klinické údaje predložené v prvotných žiadostiach o povolenie na uvedenie na trh a v publikovanej literatúre.

Údaje o citlivosti boli získané z programov dohľadu vo Francúzsku (správy siete Resapath)², Nemecku (správy BVL)³, a zo štúdie Compath II (Morrissey, *et al* 2016⁴) a III, ktorú uskutočnilo Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA) vrátane údajov z 12 európskych krajín. Tieto sa považovali za najrelevantnejšie údaje, keďže obsahovali distribúciu MIC z niekoľkých krajín.

U mačiek a psov nie sú stanovené žiadne klinické hraničné hodnoty pre baktérie *Pasteurella* spp. a *Bordetella bronchiseptica*, ale v porovnaní s predbežnými epidemiologickými medznými hodnotami 1 µg/ml pre doxycyklín pri baktérii *Pasteurella multocida* a epidemiologickými medznými hodnotami 1 µg/ml pre tetracyklín pri baktérii *Bordetella bronchiseptica*, ktoré poskytuje Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti, boli hodnoty MIC pri izolátoch u psov a mačiek s respiračným ochorením získaných v priebehu posledných 5 rokov reprezentatívne pre populáciu divokého typu (hodnoty MIC₉₀, zvyčajne ≤0,25 µg/ml pri baktérii *Pasteurella* spp. a *P. multocida*, a ≤1 µg/ml pri baktérii *Bordetella bronchiseptica*). S postupom času neboli zaznamenané ani žiadne významné trendy zníženej citlivosti na základe porovnaní údajov o MIC z Compath II (údaje z rokov 2013 – 2014) a Compath III (údaje z rokov 2017 – 2018), každoročných správ siete Resapath z rokov 2013 až 2018² a správ BVL z rokov 2006/2007 až 2018.

Podľa novej farmakokinetickej/farmakodynamickej analýzy, ktorú predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii, by odporúčané dávkovanie umožnilo liečiť cieľové baktérie s hodnotou MIC < 0,03 µg/ml u mačiek a < 0,125 µg/ml u psov. Na základe týchto medzných hodnôt by účinnosť liečby voči cieľovým patogénom u psov bola len čiastočná (68 % pri baktérii *B. bronchiseptica* a 82 % pri baktérii *Pasteurella* spp. u psov s respiračnými infekciami vykazuje v údajoch Compath III hodnotu MIC < 0,125 µg/ml) a u mačiek by nebola podporená (žiadny izolát baktérie *Pasteurella* spp. u mačiek s respiračnými infekciami nevykázal v údajoch z Compath III hodnotu MIC < 0,03 µg/ml). Bolo to dôvodom na určité obavy, zároveň sa však uznalo, že vo farmakokinetickej/farmakodynamickej analýze nemuseli byť zohľadnené niektoré osobitné charakteristiky dýchacích ciest, ako sú možné vyššie koncentrácie lieku v tekutine epitelového tkaniva, ktoré boli indikované pri tigecyklíne, ako zástupcovi triedy tetracyklínov u ľudí (Rodvold, *et al* 2017)⁵.

Klinické štúdie týkajúce sa lieku Ronaxan, ktoré sa uskutočnili v rámci prvotných žiadostí o povolenie na uvedenie na trh a ktoré sú relevantné pre indikáciu respiračných infekcií, zahŕňali 14 nekontrolovaných skúšaní, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1984 a 1985 u 31 psov a 101 mačiek ako ambulantných pacientov v praxi rôznych odborných lekárov alebo na národných veterinárnych školách v mestách Nantes a Toulouse, ako aj jednu porovnávaciu skúšku, v rámci ktorej boli mačky a psy

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.

liečené buď liekom Ronaxan alebo amoxicilínom. Zvieratá boli liečené dennou dávkou 10 mg na kg telesnej hmotnosti počas 3 až 30 dní. Celková miera uzdravenia bola uvedená na úrovni 85 %, s výrazným zlepšením v prípade 13 % a zlyhaním v prípade 2 %. Podpora účinnosti na základe týchto skúšaní sa však považovala za obmedzenú z dôvodu nedostatkov v návrhu štúdie (chýbajúca kontrolná skupina, nedostatočne opísané zaradenie zvierat do štúdie a ich vylúčenie zo štúdie a ukazovateľov účinnosti, chýbajúca bakteriologická diagnóza a nejednotné trvanie liečby).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa odvolal aj na publikovanú literatúru^{6,7,8,9,10,11}. Žiadny zo šiestich citovaných odkazov neobsahoval údaje o klinickej účinnosti, ktoré by sa považovali za relevantné pre navrhovanú indikáciu. Bolo však uznané, že predložená literatúra podporuje používanie tetracyklínov na liečbu ochorenia dýchacích ciest u psov a mačiek. Potvrdila to aj medzinárodná spoločnosť pre infekčné ochorenia spoločenských zvierat (ISCAID), ktorá odporúča používanie doxycyklínu (v navrhovanej dávke 10 mg na kg telesnej hmotnosti) ako liečbu prvej línie akútnej a chronickej bakteriálnej infekcie horných dýchacích ciest u mačiek a psov (Lappin *et al.* 2017)¹².

Hoci sa predložené údaje o účinnosti lieku považovali za obmedzené, výbor CVMP dospel k záveru, že v rámci postúpenia veci podľa článku 34 možno zachovať indikáciu na základe osvedčeného použitia a chýbajúcich dôkazov, ktoré by preukazovali riziko, ako sú nové farmakovigilančné informácie o podozrení na nižšiu účinnosť, ako sa očakávalo. Liek Ronaxan bol povolený na liečbu respiračných infekcií u mačiek a psov vo všetkých členských štátoch, v ktorých je liek Ronaxan povolený, s hláseným celkovým výskytom podozrení na nedostatočnú očakávanú účinnosť, a síce 0,02 postihnutých zvierat na 10 000 liečených zvierat na základe farmakovigilančných údajov za obdobie od 1. januára 1999 do 31. októbra 2020. Okrem toho sa uznalo, že doxycyklín sa v navrhovanej dávke ako liečba prvej línie pri infekciách dýchacích ciest u psov a mačiek odporúča v medzinárodných usmerneniach o používaní antimikrobiálnych látok (Lappin, *et al.* 2017)¹². Na základe toho sa dospelo k záveru, že indikácia na liečbu respiračných infekcií u oboch cieľových druhov sa môže prijať.

Harmonizovaná indikácia, ktorú navrhol držiteľ rozhodnutia o registrácii, sa však nepovažovala za úplne vhodnú z týchto dôvodov:

Ani indikácia v prípade komplexu infekcií respiračného traktu psov (CIRDC), ani bronchitída neboli zahrnuté do žiadneho súhrnu charakteristických vlastností lieku schváleného na národnej úrovni. Tieto doplnenia nebolo možné akceptovať, pretože účelom postúpenia veci podľa článku 34 je harmonizovať rozdiely medzi informáciami o lieku v jednotlivých členských štátoch, a preto nie je možné pridať nové indikácie, ktoré predtým neboli povolené v žiadnom členskom štáte.

Navrhovaná harmonizovaná indikácia zahŕňala akútne a chronické infekcie horných dýchacích ciest. Keďže vo väčšine súhrnov charakteristických vlastností lieku schválených vnútroštátne sa nerozlišovalo medzi akútnymi a chronickými infekciami, návrh na rozšírenie indikácie o konkrétnu identifikáciu akútnych a chronických respiračných infekcií sa nepovažoval za vhodný.

Vzhľadom na to, že bola navrhnutá indikácia proti baktérii *Pasteurella* spp., samostatná indikácia proti baktérii *P. multocida* sa nepovažovala za potrebnú.

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.

Navrhnuté vypustenie infekcií dolných dýchacích ciest sa považovalo za problematické, keďže antimikrobiálna liečba respiračných infekcií je často indikovaná len vtedy, ak infekcia postihuje dolné dýchacie cesty.

V harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku výbor CVMP na základe uvedených skutočností pre obidva cieľové druhy schválil túto indikáciu: „Na liečbu infekcií dýchacích ciest vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie, ktoré spôsobujú baktérie *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivé na doxycyklín.“

Indikácia v prípade kožných infekcií

Navrhovaná indikácia pre psy bola: „Na liečbu akútnych a subakútnych povrchových kožných infekcií vrátane hnisavej dermatitídy spôsobovanej baktériou *Staphylococcus* spp.“

Navrhovaná indikácia pre mačky bola: „Na liečbu akútnych a subakútnych povrchových kožných infekcií vrátane hnisavej dermatitídy spôsobovanej baktériou *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp. a *Staphylococcus* spp.“

Navrhnuté indikácie pre kožné infekcie držiteľ rozhodnutia o registrácii podporil odvolaním sa na údaje o MIC doxycyklínu pre cieľové patogény, farmakokinetické/farmakodynamické údaje a klinické údaje predložené v prvotných žiadostiach o povolenie na uvedenie na trh a v publikovanej literatúre.

Údaje o citlivosti boli predložené najmä zo štúdie Compath III, ktorú uskutočnila skupina CEESA, vrátane údajov z až 12 európskych krajín, ale aj z francúzskych programov dohľadu (správy siete Resapath 2013 – 2018)².

Pokiaľ ide o stafylokoky u psov, Inštitút pre klinické a laboratórne normy (CLSI) stanovil klinické hraničné hodnoty pre doxycyklín v prípade infekcií kože a mäkkých tkanív zapríčinených baktériou *Staphylococcus pseudintermedius* takto: $\leq 0,125$ µg/ml ako citlivé, 0,25 ako stredné a $\geq 0,5$ ako rezistentné. Na základe týchto hraničných hodnôt sa 40,5 % izolátov skupiny baktérií *S. intermedius* uvedených v štúdii Compath III (n = 440) považovalo za rezistentné. Vysokú úroveň rezistencie potvrdili aj publikované údaje z Francúzska (Ganiere et al. 2005)¹³ a z Dánska (Mahaland et al., 2013)¹⁴, z ktorých vyplýva podiel rezistencie baktérie *S. pseudintermedius* u psov vo výške 46 % (celkom n = 50), respektíve približne 40 % (celkom n = 93) (údaje na základe izolátov získaných v rokoch 2002 – 2012). Podľa údajov siete Resapath k baktérii *S. pseudintermedius* pri infekciách kože a mäkkého tkaniva u psov sa podiel kmeňov klasifikovaných ako citlivé znížil z 90 % (n = 58) v roku 2017 na 60 % (n = 62) v roku 2018.

V prípade mačiek boli hodnoty MIC v prípade kožných infekcií spôsobených baktériami *P. multocida* a *Pasteurella* spp. podobné ako hodnoty uvádzané v prípade respiračných infekcií (MIC₅₀ = 0,12 µg/ml a MIC₉₀ = 0,25 µg/ml). Uvedené hodnoty MIC₅₀ a MIC₉₀ pre stafylokoky boli 0,06 µg/ml a 0,5 µg/ml v prípade *S. aureus* (n = 48), 0,06 µg/ml a 0,25 µg/ml v prípade *S. felis* (n = 33) a pre koaguláza-negatívne stafylokoky (n = 44) a 0,06 µg/ml a 4 µg/ml pre skupinu *S. intermedius* (n = 24). V prípade mačiek nie sú k dispozícii žiadne hraničné hodnoty, ale na základe predloženej farmakokinetickej/farmakodynamickej analýzy by odporúčané dávkovanie mohlo umožniť liečbu cieľových baktérií s hodnotou MIC < 0,03 µg/ml u mačiek. Na základe tejto medznej hodnoty nebola u mačiek podporená účinnosť tejto liečby.

Klinické štúdie, ktoré sa uskutočnili pre liek Ronaxan ako súčasť prvotných žiadostí o povolenie na uvedenie na trh, zahŕňali 43 psov liečených na pyodermiu alebo „pseudopyodermiu“ a 22 psov a 10

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.

mačiek, u ktorých boli liečené abscesy, fistuly alebo infikované rany. Dĺžka liečby sa pohybovala od 5 do 20 dní. Miera reakcie bola 56 % v prípade pyodermie a 69 % v prípade abscesov, fistúl alebo infikovaných rán. Podpora účinnosti pre navrhovanú indikáciu na základe týchto skúšaní sa však považovala za veľmi obmedzenú z dôvodu nedostatkov v návrhu štúdie (neprítomnosť kontrolnej skupiny, nedostatočne opísané zaradenie zvierat do štúdií a ich vylúčenie zo štúdie a koncových ukazovateľov účinnosti, chýbajúca bakteriologická diagnóza a nejednotné trvanie liečby). Okrem toho neboli zahrnuté žiadne mačky s pyodermiou a miera reakcie na liečbu pyodermie u psov sa považovala za nízku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii tiež odkazoval na publikovanú literatúru, ale žiadny zo štyroch citovaných odkazov neobsahoval údaje o klinickej účinnosti, ktoré by boli relevantné pre navrhnutú indikáciu. Navyše sa konštatovalo, že v usmerneniach ISCAID k povrchovej bakteriálnej folikulitíde u psov (Hillier *et al* 2014)¹⁵ sa neodporúča doxycyklín ako liečba prvej línie, ale ako možnosť liečby druhej línie. Okrem toho, trvanie liečby odporúčané v uvedených usmerneniach k povrchovej pyodermii u psov je podstatne dlhšie ako liečba povolená pre liek Ronaxan pri kožných infekciách (t. j. 21 dní v porovnaní s 5 – 10 dňami).

Liek Ronaxan nebol povolený na liečbu kožných infekcií vo väčšine členských štátov, v ktorých je liek registrovaný. U psov z údajov o citlivosti vyplynulo, že rezistencia voči doxycyklínu v hlavnom cieľovom patogéne je častá (40,5 % v skupine *S. pseudintermedius*) a v Európe je rozšírená. Na podporu účinnosti v navrhovanej indikácii použitia nebol k dispozícii dostatok klinických údajov a okrem toho s ňou bola spojená neistota, či bude povolená dĺžka liečby dostatočná. Navrhnutá kožná indikácia v prípade mačiek nebola podporená predloženými farmakokinetickými/farmakodynamickými údajmi a chýbali klinické údaje relevantné pre navrhnutú indikáciu. Účinnosť lieku Ronaxan pri navrhovanej dávkovacej schéme pre navrhovanú indikáciu u psov a mačiek sa považovala za nedostatočne podporenú, čo sa vzhľadom na riziko vzniku rezistencie považovalo za osobitnú obavu v prípade antimikrobiálnych látok Výbor CVMP na základe toho usúdil, že pomer prínosu a rizika pre navrhnuté indikácie pre kožu u psov a mačiek je negatívny a tieto indikácie sa majú vypustiť.

Indikácia v prípade ehrlichiozy

Liečba chorôb prenášaných vektormi spojenými s baktériou *Ehrlichia canis* bola povolená v niekoľkých členských štátoch a jej schválenie bolo založené na údajoch z literatúry.

Indikáciu na liečbu chorôb prenášaných vektormi spojených s baktériou *E. canis* u psov držiteľ rozhodnutia o registrácii podporil odkazom na údaje o účinnosti z publikovanej literatúry vrátane experimentálnych aj prirodzených infekcií. K dispozícii bolo osem správ o psoch experimentálne infikovaných baktériou *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Veľkosti skupín boli vo všeobecnosti malé a v jednotlivých štúdiách sa použili rôzne dávkovacie schémy. Len v dvoch z týchto správ sa pri liečbe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

doxycyklínom použilo navrhnuté dávkovanie. V jednej z týchto štúdií sa vyliečilo 8 z 10 psov a v druhej 4 z 5 psov [čo sa potvrdilo analýzou negatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (PCR)]. V ostatných štúdiách sa doxycyklín podával v nižších dávkach alebo sa rozdelil na dve denné dávky alebo bolo trvanie liečby kratšie. Do týchto experimentálnych štúdií neboli zaradené žiadne kontrolné skupiny.

Vzhľadom na nedostatky v návrhu štúdie a v podávaní hlásení sa tieto experimentálne štúdie považovali za podporné len pre navrhnutú indikáciu na liečbu choroby prenášanej vektormi spojenou s baktériou *E. canis* u psov. Napriek tomu sa však v týchto experimentálnych štúdiách u psov s klinickými príznakmi monocytickej ehrlichiozy (CME) podľa všetkého preukázalo, že v priebehu niekoľkých dní od začiatku liečby doxycyklínom došlo ku klinickému zlepšeniu.

Boli predložené štyri správy zo štúdií s prirodzene infikovanými psami. V jednej z týchto štúdií [Breitschwerdt *et al.* (1998b)²⁴], liečba doxycyklínom podľa všetkého uzdravila štyri psy infikované baktériou *E. canis* (čo sa potvrdilo na základe negatívnej PCR). Jeden pes však mal po 6 mesiacoch opäť pozitívnu PCR a opätovnú infekciu nebolo možné vylúčiť. Zdá sa, že psy v tejto štúdii klinicky reagovali na liečbu.

V inej štúdii (Sainz *et al.* (2000)²⁵ bola diagnóza stanovená na základe sérológie, čo sa považovalo za nedostatok tejto štúdie, keďže diagnóza nebola potvrdená PCR, a je známe, že baktérie *Ehrlichia* spp. vykazujú skříženú reaktivitu pri sérologickom vyšetrení, a preto nebolo možné infekciu inými druhmi ako je *E. canis* vylúčiť. 32 z 93 zahrnutých psov bolo liečených doxycyklínom v navrhovanej dávke. Stav psov bez špecifických príznakov sa zvyčajne v krátkom časovom období (t. j. 1 – 2 dni) zlepšil a počet krvných doštičiek sa vrátil na normálnu úroveň. Neboli predložené žiadne údaje o klírense *E. canis*.

Tretia štúdia [Van der Krogt (2010)]²⁶ zahŕňala 50 psov s podozrením na infekciu baktériou *E. canis* z ostrova Curacao. Diagnóza bola stanovená na základe klinických príznakov, hematológie a/alebo rýchleho testu na protilátky imunoglobulín G. Infekcia spôsobená baktériou *E. canis* teda nebola potvrdená vo všetkých zahrnutých prípadoch. Psy boli liečené doxycyklínom (5 – 10 mg na kg telesnej hmotnosti denne) počas obdobia jedného až troch týždňov. Z tejto štúdie nebolo možné vyvodiť definitívne závery vzhľadom na nejasnosti týkajúce sa diagnózy a dĺžky liečby vo vzťahu k výsledku (na následné analýzy bolo k dispozícii len veľmi málo psov).

Štvrtá správa [Villaescusa *et al.* (2015)]²⁷ zahŕňala 20 psov s CME, prirodzene infikovaných baktériou *E. canis*. Diagnóza bola založená na klinických príznakoch a sérológii alebo PCR. Psy boli liečené v súlade s navrhnutým dávkovaním a väčšina liečených psov sa klinicky zotavila.

Celkovo údaje z literatúry, ktoré uviedol držiteľ rozhodnutia o registrácii, poskytli len obmedzenú podporu pre navrhovanú indikáciu v prípade *E. canis* u psov. Príslušné údaje o citlivosti chýbali a na podporu tejto indikácie neboli k dispozícii žiadne kontrolované klinické skúšania. K dispozícii bolo niekoľko sérií kazuistík, ktoré podľa všetkého svedčili o klinickom zlepšení u psov s akútnou alebo subklinickou CME liečenou doxycyklínom v navrhovanej dávke. Výbor CVMP však uznal, že liek Ronaxan je indikovaný na liečbu infekcií zapríčinených *E. canis* v niekoľkých členských štátoch bez akýchkoľvek výhrad voči uvádzanej nedostatočnej účinnosti. Výbor CVMP preto dospel k záveru, že

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

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

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

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

indikácia na liečbu ehrlichiozy u psov zapríčinennej baktériou *Ehrlichia canis* bola pre harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku prijateľná.

Na podporu indikácie na liečbu choroby prenášanej vektormi spojennej s baktériou *E. canis* u mačiek sa držiteľ rozhodnutia o registrácii odvolal na údaje o účinnosti z publikovanej literatúry, ktorá pozostávala zo siedmich správ^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tri z týchto správ boli prípadové štúdie alebo malé série kazuistík zahŕňajúce mačky s granulocytickou ehrlichiozou spôsobenou baktériou *Anaplasma phagocytophilum*, a preto sa nepovažovali za relevantné. Dve z týchto správ boli dokumenty so všeobecným prehľadom a neobsahovali žiadne chránené údaje. Na podporu navrhutej indikácie zostali dve správy.

V publikácii Beaufils (1999)²⁸ sa opisuje štúdia zahŕňajúca 11 mačiek s klinickými príznakmi a pozitívnou sérológiou pre *E. canis*. Sedem mačiek bolo liečených doxycyklínom. Mačky boli po niekoľkých dňoch liečby klinicky uzdravené. Je známe, že protilátky proti riketsiovým infekciám sa dajú zistiť testom fluorescenčnými protilátkami a technikami enzýmového imunisorbentového stanovenia (ELISA), baktéria *E. canis* však môže vykazovať krížovú reakciu s inými druhmi baktérie *Ehrlichia*. Na potvrdenie prípadov sa v tejto štúdii nepoužila PCR, čo sa považuje za nedostatok.

V publikácii Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ boli zahrnuté 3 mačky prirodzene infikované baktériou *E. canis* (kmene zo Spojených štátov) a liečené doxycyklínom. Všetky mačky boli negatívne na špecifické protilátky proti baktérii *E. canis*, ale infekcia organizmom podobným *E. canis* bola potvrdená na základe PCR. Mačky boli liečené doxycyklínom vo vyšších dávkach, ako sa v súčasnosti navrhuje. Všetky mačky dostávali súbežne iné lieky vrátane prednizolónu, čo môže ovplyvniť výsledky. V priebehu niekoľkých dní po začatí liečby došlo u mačiek ku klinickému zlepšeniu.

Údaje, ktoré predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii, podporovali navrhnutú indikáciu na liečbu infekcie zapríčinennej baktériou *E. canis* u mačiek len vo veľmi obmedzenej miere. Na podporu dávky a účinnosti neboli k dispozícii žiadne farmakokinetické alebo relevantné farmakodynamické údaje a na podporu indikácie, ktorá by vychádzala z veľmi malého počtu kazuistík, neboli k dispozícii žiadne kontrolované klinické skúšania. Len údaje z jednej správy, ktoré sa týkajú 11 mačiek, pochádzajú z Európy a v týchto prípadoch sa diagnóza stanovila len na základe serológie, a preto nebolo možné krížovú reakciu s iným druhom baktérie *Ehrlichia* spp vylúčiť. Bakteriologické vyliečenie po liečbe je neisté, ale pravdepodobne nie je u všetkých liečených mačiek úplné. Vzhľadom na tieto nedostatky výbor CVMP dospel k záveru, že indikácia ehrlichioza u mačiek sa má vypustiť.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.3 Kontraindikácie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol zoznam kontraindikácií (precitlivenosť, renálna alebo hepatálna insuficiencia, ochorenia spojené s vracaním alebo poruchou prehĺtania, známa fotosenzitivita, používanie u šteniat a mačiatok pred ukončením tvorby zubnej skloviny), ktoré boli všetky uvedené v schválených súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Výbor CVMP dospel k záveru, že zoznam kontraindikácií sa považuje za prijateľný s menšími úpravami podľa najnovšieho vzorového dokumentu QRD.

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.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku osobitné upozornenie týkajúce sa odporúčaní k liečbe baktérie *E. canis* vrátane upozornenia týkajúceho sa potreby liečiť závažnú alebo chronickú ehrlichiozu počas obdobia dlhšieho ako 28 dní. Znenie bolo odvodené z iných častí súhrnu charakteristických vlastností, ktoré boli predtým schválené, a výbor CVMP ho s menšími zmenami prijal.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Odporúčanie podávať tablety s potravou, aby sa predišlo vracaniu, ktoré navrhol držiteľ rozhodnutia o registrácii, sa považovalo za prijateľné a je už uvedené v súhrnoch charakteristických vlastností lieku väčšiny členských štátov.

Tvrdenie, že užívanie tetracyklínov počas obdobia vývoja zubov môže spôsobiť zmenu sfarbenia zubov, sa považovalo za prijateľné.

Upozornenia týkajúce sa antimikrobiálnej rezistencie boli zaradené v súlade s odporúčaniami v usmernení výboru CVMP k súhrnu charakteristických vlastností lieku pre veterinárne lieky obsahujúce antimikrobiálne látky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Text, ktorý navrhol držiteľ rozhodnutia o registrácii pre *Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám*, bol revidovaný v súlade s usmernením výboru CVMP k bezpečnosti používateľov veterinárnych liekov a s najnovším vzorovým dokumentom QRD a bol rozšírený tak, aby zahŕňal aj informácie o riziku krížovej senzibilizácie a informácie o potenciálnych nežiaducich účinkoch v súvislosti s náhodným požitím.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Boli zahrnuté príslušné nežiaduce reakcie uvedené v súhrnoch charakteristických vlastností lieku schválených vnútroštátne. Na základe farmakovigilančných údajov po uvedení lieku na trh bola pre gastrointestinálne nežiaduce reakcie akceptovaná frekvencia výskytu s označením „veľmi zriedkavé“. Keďže chýbajú údaje zo spoľahlivých klinických štúdií, výbor CVMP dospel k záveru, že vzhľadom na rozsiahle používanie lieku od jeho registrácie je pravdepodobné, že reprezentatívnejšia frekvencia bude k dispozícii z farmakovigilančných údajov.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol neodporúčať používanie lieku Ronaxan počas gravidity a v súlade s predtým schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku a výbor CVMP tento návrh podporil.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.8 Liekové interakcie

Pokiaľ ide o interakciu s antiepileptickými liekmi, bolo navrhnuté, aby sa okrem barbiturátov a fenytoínu zahrnul aj karbamazepín. Okrem toho sa konštatovalo, že v niektorých členských štátoch bolo v súhrnoch charakteristických vlastností lieku uvedené upozornenie, že doxycyklín môže zvýšiť účinok antitrombotických látok, keďže tetracyklíny znižujú plazmatickú aktivitu protrombínu. Okrem toho bolo navrhnuté zahrnutie všeobecného vyhlásenia o tom, že multivalentné katióny (ako vápnik,

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

horčík, hliník a železo) znižujú absorpciu doxycyklínu, ako sa uvádza v súhrnoch charakteristických vlastností lieku vo viacerých členských štátoch.

Hoci na odôvodnenie navrhovaných vyššie uvedených znení nebola predložená žiadna odborná literatúra, opísané interakcie sú vo veterinárnej praxi dobre známe. Výbor CVMP preto navrhol zachovať tieto informácie v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Pokiaľ ide o dávkovaciu schému, pre všetky indikácie bola navrhnutá dávka 10 mg na kg telesnej hmotnosti denne u psov a mačiek. Navrhovaná dĺžka liečby bola 7 dní pri akútnych respiračných infekciách, 10 dní pri chronických respiračných infekciách, 21 dní pri kožných infekciách a 28 dní pri ehrlichioze.

Na podporu navrhovaného dávkovania držiteľ rozhodnutia o registrácii odkazoval na farmakokinetické/farmakodynamické vlastnosti doxycyklínu, ako boli uvedené v prvotných žiadostiach o povolenie na uvedenie na trh, novú farmakokinetickú/farmakodynamickú analýzu, ako aj na uverejnenú literatúru.

Nová farmakokinetická/farmakodynamická analýza držiteľa rozhodnutia o registrácii na základe dávky 10 mg na kg telesnej hmotnosti denne preukázala, že hodnota MIC 0,125 µg/ml u psov a 0,03 µg/ml u mačiek vykazuje pravdepodobnosť dosiahnutia cieľa aspoň 90 %.

V prípade psov farmakokinetická/farmakodynamická analýza v určitej miere podporila účinnosť dávky 10 mg na kg telesnej hmotnosti, hoci existovali náznaky, že by mohla byť vhodnejšia vyššia dávka, keďže medzná hodnota 0,125 µg/ml nezahŕňala celú populáciu divokého typu pre cieľové patogény. Skonštatovalo sa, že to platí aj v prípade vyššej dávky 20 mg na kg telesnej hmotnosti, ktorá bola povolená v dvoch členských štátoch. Pokiaľ ide o mačky, farmakokinetická/farmakodynamická analýza nepodporila dávku 10 mg na kg telesnej hmotnosti v dôsledku vyššej väzby na bielkoviny u mačiek v porovnaní so psami. Okrem toho pri vyššej dávke 20 mg na kg telesnej hmotnosti má väčšina cieľových patogénov hodnoty MIC vyššie ako farmakokinetická/farmakodynamická medzná hodnota (0,06 µg/ml pre dávku 20 mg/kg).

Z prvotných žiadostí o povolenie na uvedenie na trh neboli k dispozícii žiadne štúdie klinickej charakterizácie dávky. V pôvodných klinických skúšaníach sa na liečbu respiračných a kožných infekcií použila dávka 10 mg na kg telesnej hmotnosti denne, ale pre nedostatky v návrhu štúdie nebolo možné z týchto skúšaní vyvodiť jednoznačné závery o účinnosti. Určitú podporu pre dávku 10 mg na kg telesnej hmotnosti denne by však mohlo byť možné získať zo série kazuistík predloženej na podporu účinnosti proti ehrlichioze psov. Okrem toho sa tiež poznamenalo, že v usmerneniach na základe medzinárodného konsenzu o liečbe respiračných infekcií sa odporúča dávka 10 mg na kg telesnej hmotnosti denne (Lappin *et al*, 2017)¹².

Na záver možno dodať, že farmakokinetická/farmakodynamická analýza teda poskytla určitú podporu pre dávku 10 mg na kg telesnej hmotnosti denne u psov, ale nie u mačiek. Zvýšením dávky na 20 mg na kg telesnej hmotnosti by sa podstatne nezvýšil podiel bakteriálnych izolátov, ktoré sa považujú za „citlivé“ na doxycyklín v prípade psov a mačiek, a existovalo by riziko, že zvýšená dávka môže viesť k zníženej gastrointestinálnej tolerancii voči lieku (Savadelis *et al*, 2018)³⁵. Na základe tejto skutočnosti a skutočnosti, že dávka 10 mg na kg telesnej hmotnosti denne bola povolená vo väčšine členských štátov, v ktorých sa liek u psov a mačiek používal niekoľko rokov bez akýchkoľvek výhrad týkajúcich sa

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.

hlásení nedostatočnej účinnosti, výbor CVMP dospel k záveru, že dávka 10 mg na kg telesnej hmotnosti na liečbu respiračných infekcií u psov a mačiek a ehrlichiozy u psov by sa mohla prijať.

Pokiaľ ide o trvanie liečby, nepovažovalo sa za vhodné rozšíriť indikáciu respiračných problémov na konkrétnu identifikáciu akútnych a chronických respiračných infekcií, a preto výbor CVMP dospel k záveru, že samostatné odporúčania týkajúce sa dávkovania pre akútne a chronické infekcie neboli prijaté. Na základe v súčasnosti povoleného trvania liečby výbor CVMP dospel k záveru, že dĺžka liečby infekcií dýchacích ciest u psov a mačiek sa má uvádzať ako 5 – 10 dní. Táto dĺžka liečby by tiež umožnila veterinárnemu lekárovi vykonať klinické posúdenie bez toho, aby stanovil dlhšie trvanie liečby, ktoré by nemuselo byť potrebné.

V prípade kožných infekcií držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol dĺžku liečby 21 dní s odkazom na odporúčania ISCAID (Hillier *et al.* 2014)¹⁵. Išlo o nové obdobie trvania liečby, ktoré nebolo uvedené v žiadnom zo súhrnov charakteristických vlastností liekov schválených v súčasnosti, a preto nemohlo byť v rámci tohto konania akceptované. Výbor CVMP však dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre indikáciu v prípade kožných infekcií u mačiek a psov je negatívny a všetky odkazy na túto indikáciu sa majú v informáciách o lieku vynechať.

Pokiaľ ide o liečbu infekcie spôsobenej baktériou *E. canis* u psov, navrhované trvanie liečby v dĺžke 28 dní, ktoré bolo predtým schválené v niektorých členských štátoch, výbor CVMP považoval za prijateľné. Hoci v predložených klinických údajoch bolo možné zistiť nedostatky, výbor CVMP dospel k záveru, že z predložených štúdií je možné vyvodiť primeranú podporu pre toto trvanie liečby.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.10 Predávkovanie

Text, ktorý navrhol držiteľ rozhodnutia o registrácii pre časť 4.10 súhrnu charakteristických vlastností lieku v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku pre tablety lieku Ronaxan, bol zlúčením textov zo súhrnov charakteristických vlastností lieku vo všetkých členských štátoch, v ktorých je liek Ronaxan povolený. Údaje pochádzali zo štúdií bezpečnosti v prípade cieľových zvierat, ktoré boli zahrnuté v prvotných žiadostiach o povolenie na uvedenie na trh. S menšími zmenami považoval výbor CVMP toto znenie za prijateľné.

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Text navrhnutý pre túto časť sa aktualizoval v súlade s usmernením výboru CVMP k súhrnu charakteristických vlastností lieku pre veterinárne lieky obsahujúce antimikrobiálne látky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Boli zahrnuté príslušné informácie týkajúce sa molekulárnej genetiky získanej rezistencie a údajov o citlivosti cieľových baktérií. Výbor CVMP dospel k záveru, že navrhovaný text je prijateľný so zmenami (t. j. doplnenie informácií o tom, kedy boli získané údaje o citlivosti, vypustenie údajov o citlivosti pre cieľové patogény, ktoré už nie sú zahrnuté v indikáciách, vypustenie upozornenia, že sa nezistila korezistencia, a vypustenie odkazu na farmakokinetické/farmakodynamické medzné hodnoty, keďže táto informácia sa považovala za ťažko interpretovateľnú pre predpisujúceho lekára).

Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 5.2 Farmakokinetické údaje

Výbor CVMP dospel k záveru, že text pre túto časť, ktorý navrhol držiteľ rozhodnutia o registrácii, pokiaľ ide o absorpciu, distribúciu a elimináciu, sa za predpokladu vykonania zmien považuje za prijateľný.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Toto hodnotenie pomeru rizika a prínosu sa vykonáva v kontexte článku 34 smernice 2001/82/ES, ktorým sa v rámci EÚ harmonizujú podmienky povolenia pre veterinárny liek Ronaxan a súvisiace názvy. Toto postúpenie veci vedie k úplnej harmonizácii informácií o lieku. Toto hodnotenie sa zameriava na otázky týkajúce sa harmonizácie, ktoré môžu zmeniť pomer prínosu a rizika.

Pri lieku Ronaxan ide o tablety obsahujúce ako liečivo 20 mg, 100 mg alebo 250 mg doxycyklín hyklátu. Doxycyklín patrí do skupiny tetracyklínov a je účinný proti mnohým grampozitívnym a gramnegatívnym patogénom.

Posúdenie prínosu

Na základe predložených údajov môžu byť podporené tieto indikácie pre liek Ronaxan::

Psy:

Na liečbu infekcií dýchacích ciest vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie, ktoré spôsobuje baktéria *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. s citlivosťou na doxycyklín.

Na liečbu ehrlichiozy u psov zapríčinennej baktériou *Ehrlichia canis*.

Mačky:

Na liečbu infekcií dýchacích ciest vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie, ktoré spôsobuje baktéria *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* s citlivosťou na doxycyklín.

Na podporu indikácie na liečbu respiračných infekcií držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil kombináciu údajov o citlivosti *in vitro*, farmakokinetických údajov, farmakokinetického/farmakodynamického prístupu k modelovaniu, údajov o klinickej účinnosti z prvej žiadosti o povolenie na uvedenie lieku Ronaxan na trh a odôvodnení z literatúry.

Indikácia na liečbu ehrlichiozy u psov bola podporená uverejnenými údajmi o účinnosti.

Dávkovaciu schému podporil farmakokinetický/farmakodynamický prístup vrátane aktualizovaných údajov o citlivosti pre cieľové baktérie a/alebo odôvodnení z literatúry.

Posúdenie rizika

Odporúčané dávkovacie schémy neboli zvýšené nad povolený rámec a indikácie neboli rozšírené oproti už povoleným indikáciám. Pri posúdení bezpečnosti cieľových zvierat, rizika pre životné prostredie a bezpečnosti používateľov preto neboli identifikované nové problémy.

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

Harmonizované informácie o lieku Ronaxan obsahujú informácie potrebné na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku u cieľových druhov zvierat.

Navrhnuté upozornenia a bezpečnostné opatrenia v informáciách o lieku sa považujú za primerané na zaistenie bezpečnosti lieku pre cieľové zvieratá a používateľov.

Bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat boli doplnené, aby sa zohľadnili súčasné odporúčania o opatreniach týkajúcich sa rizík súvisiacich s antimikrobiálnou rezistenciou. Okrem toho boli aktualizované informácie týkajúce sa rezistencie a údajov citlivosti pre cieľové baktérie v súlade s usmernením výboru CVMP k súhrnu charakteristických vlastností lieku pre veterinárne lieky obsahujúce antimikrobiálne látky (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

V časti 4.6 súhrnu charakteristických vlastností lieku bolo uvedené vyhlásenie, že použitie tetracyklínov počas obdobia vývoja zubov môže viesť k zmene sfarbenia zubov, a v časti 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku bolo uvedené, že liek sa nemá používať u šteniat a mačiatok pred ukončením tvorby zubnej skloviny.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Boli predložené údaje na podporu účinnosti lieku Ronaxan pri liečbe respiračných infekcií u psov a mačiek a ehrlichiozy u psov. Situácia týkajúca sa rezistencie cieľových patogénov uvedených pre respiračné indikácie sa považovala za priaznivú.

Neboli predložené žiadne údaje, ktoré by spochybňovali, či cieľové zvieratá dobre znášajú liek Ronaxan a či predstavuje riziko pre používateľov a životné prostredie, ak sa používa podľa odporúčaní. V informáciách o lieku boli uvedené príslušné bezpečnostné opatrenia.

Výbor CVMP vzal na vedomie odôvodnenie postúpenia veci a údaje, ktoré predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii, a dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku ostáva pozitívny za predpokladu vykonania odporúčaných zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- výbor CVMP vzal na vedomie, že predmetom postúpenia veci je harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- výbor CVMP preskúmal súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia rozhodnutia o registrácii, a zohľadnil všetky celkové predložené údaje,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre liek Ronaxan a súvisiace názvy uvedené v prílohe I., pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 20 mg tablety pre psy a mačky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje:

Účinná(-é) látka(-y):

Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 20 mg

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Svetložlté až žlté bikonvexné, okrúhle tablety s deliacou ryhou.

Tablety je možné rozdeliť na rovnaké časti.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Psy a mačky.

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Psy

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

Liečba ehrlichiozy psov spôsobenej baktériou *Ehrlichia canis*.

Mačky

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať u zvierat s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou.

Nepoužívať u zvierat s chorobami spojenými s vracaním alebo dysfágiou (pozri tiež časť 4.6).

Nepoužívať u zvierat so známou fotosenzitivitou (pozri tiež časť 4.6).

Nepoužívať u šteniat a mačiat pred dokončením tvorby zubnej skloviny.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Infekcia spôsobená baktériou *Ehrlichia canis*: liečba sa má začať pri objavení sa klinických príznakov. Nie vždy sa dosiahne úplná eradikácia patogénu, ale liečba trvajúca 28 dní spravidla vedie k ústupu klinických príznakov a zníženiu bakteriálnej záťaže. Najmä pri závažnej alebo chronickej ehrlichioze môže byť potrebné dlhšie trvanie liečby, založené na posúdení prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym lekárom. Všetci liečení pacienti majú byť pravidelne sledovaní, a to aj po klinickom vyliečení.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Tablety by sa mali podávať počas kŕmenia, aby sa predišlo vracaniu a znížila sa pravdepodobnosť podráždenia pažeráka.

Mladým zvieratám by sa mal liek podávať s opatrnosťou, pretože lieky z triedy tetracyklínov môžu pri podávaní v období vývoja zubov spôsobiť trvalé zmeny ich sfarbenia. Údaje v literatúre z humánnej medicíny však uvádzajú, že v porovnaní s inými tetracyklínmi je pri doxycyklíne menšia pravdepodobnosť, že spôsobí tieto abnormality, a to z dôvodu jeho zníženej schopnosti chelatizovať vápnik.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť založené na identifikácii a testovaní citlivosti cieľových patogénov. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na miestnych epidemiologických informáciách a poznatkoch o citlivosti cieľových patogénov na lokálnej/regionálnej úrovni.

Použitie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku môže podporiť rozšírenie baktérií rezistentných voči doxycyklínu a znížiť účinnosť liečby inými tetracyklínmi vzhľadom na možnosť skríženej rezistencie.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť v súlade s oficiálnou, národnou a regionálnou antimikrobiálnou politikou.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známou precitlivosťou na doxycyklín alebo iné tetracyklíny by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom a pri manipulácii s ním by mali používať osobné ochranné pomôcky ako sú rukavice. V prípade podráždenia pokožky vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Náhodné požitie lieku môže spôsobiť nežiaduce reakcie ako vracanie, a to hlavne u detí. Aby sa zabránilo náhodnému požitiu, blistre by sa mali vždy vrátiť do vonkajšieho obalu a uchovávať na bezpečnom mieste.

V prípade náhodného požitia lieku vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Veľmi zriedkavo boli spontánne hlásené gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane vracania, nauzey, zvýšenej salivácie, ezofagitídy a hnačky.

Po liečbe tetracyklínmi sa môže po expozícii intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému svetlu vyskytnúť fotosenzitivita a fotodermatitída (pozri tiež časť 4.3).

Použitie tetracyklínu v období vývoja zubov môže viesť k zmene ich sfarbenia.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

4.7 Použitie počas gravidity a laktácie

Laboratórne štúdie na krysách a králikoch nedokázali žiadny teratogénny ani embryotoxický účinok doxycyklínu. Nie sú však k dispozícii informácie o cieľových druhoch, preto sa použitie počas gravidity neodporúča.

Použiť len po zhodnotení prínosu a rizika lieku zodpovedným veterinárnym lekárom.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Doxycyklín by sa nemal podávať súčasne s inými antibiotikami, predovšetkým s liekmi s baktericídnym účinkom, ako napr. beta-laktámy. Môže sa vyskytnúť skrížená rezistencia voči tetracyklínom.

Polčas vylučovania doxycyklínu sa znižuje súčasným podávaním barbiturátov, fenytoínu a karbamazepínu.

Pri pacientoch liečených antikoagulantami môže byť potrebná úprava dávky, pretože tetracyklíny znižujú aktivitu protrombínu v plazme.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu perorálnych absorbentov, antacid a preparátov obsahujúcich multivalentné kationy, pretože tieto znižujú dostupnosť doxycyklínu.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Perorálne použitie.

Dávkovanie je 10 mg doxycyklínu na kg živej hmotnosti denne, čo zodpovedá jednej tablete na 2 kg živej hmotnosti. Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie a zabránilo sa predávkovaniu alebo poddávkovaniu, má sa čo najpresnejšie stanoviť živá hmotnosť. Na zabezpečenie presného dávkovania sa tablety môžu rozdeliť na dve rovnaké časti. Denná dávka sa môže rozdeliť na dve podania. Trvanie liečby sa môže upraviť v závislosti od klinickej odpovede na základe posúdenia pomeru prínosu a rizík veterinárnym lekárom.

Ochorenie	Dávkovanie	Trvanie liečby
Infekcia respiračnej sústavy	10 mg/kg na deň	5 – 10 dní
Ehrlichioza psov	10 mg/kg na deň	28 dní

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Pri 5-násobnom prekročení dávky u psov sa môže vyskytnúť vracanie. Boli hlásené zvýšené hladiny ALT, GGT, ALP a celkového bilirubínu pri 5-násobnom prekročení dávky u psov.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

Netýka sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriálne látky na systémové použitie; Tetracyklíny.

ATCvet kód: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Doxycyklín je širokospektrálne antibiotikum z triedy tetracyklínov účinné proti mnohým grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám vrátane aeróbnym aj anaeróbnym druhom.

Doxycyklín inhibuje syntézu bakteriálnych proteínov väzbou na podjednotkách 30-S ribozómov. Táto interferuje s väzbou aminoacetyl-tRNA na akceptorové miesto na komplexe ribozóm-mRNA a bráni väzbe aminokyselín na predlžujúce sa peptidové reťazce; doxycyklín je prevažne bakteriostatický.

Penetrácia doxycyklínu do bakteriálnej bunky sa uskutočňuje tak aktívnym transportom, ako aj pasívnou difúziou.

Medzi hlavné mechanizmy získanej rezistencie voči antibiotikám z triedy tetracyklínov patria aktívny eflux a ochrana proteínov bakteriálneho ribozómu. Tretím mechanizmom je enzymatická degradácia. Rezistencia získaná prenosom génov môže byť sprostredkovaná plazmidmi alebo transpozónmi, ide

napríklad o gény *tet(M)*, *tet(O)* alebo *tet(B)*, ktoré sa môžu nachádzať tak v grampozitívnych, ako aj v gramnegatívnych organizmoch vrátane klinických izolátov.

Skrížená rezistencia voči iným tetracyklínom je bežná, ale závisí od mechanizmu sprostredkovania rezistencie. V dôsledku vyššej rozpustnosti v tukoch a lepšej schopnosti prechádzať bunkovými membránami (v porovnaní s tetracyklínom) si doxycyklín zachováva určitý stupeň účinnosti proti mikroorganizmom so získanou rezistenciou voči tetracyklínom prostredníctvom efluxných púmp. Avšak rezistencia získaná prostredníctvom ochrany proteínov bakteriálneho ribozómu spôsobuje skríženú rezistenciu voči doxycyklínu.

Nasledujúce hodnoty MIC pre cieľové baktérie boli zhromaždené v rokoch 2017 – 2018 ako súčasť prebiehajúcich európskych pozorovacích štúdií.

Bakteriálny patogén	Pôvod (počet testovaných kmeňov)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pes – respiračná sústava (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Mačka – respiračná sústava (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Pes – respiračná sústava (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Mačka – respiračná sústava (77)	0,12	0,25

Údaje o citlivosti baktérie *Ehrlichia canis* na antibiotiká sú obmedzené.

5.2 Farmakokinetické údaje

Absorpcia

Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť doxycyklínu u psov 45 % a u mačiek 48 %. Maximálna koncentrácia 4,5 µg/ml (psy) a 3,8 µg/ml (mačky) sa dosiahne do 3 hodín po perorálnom podaní, čo potvrdzuje, že doxycyklín sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu.

Distribúcia

Doxycyklín sa v dôsledku svojich fyzikálno-chemických vlastností vo veľkej miere distribuuje do celého tela a je vysoko rozpustný v tukoch. Objem distribúcie je 1,72 l/kg u psov a 0,9 l/kg u mačiek, čo potvrdzuje, že doxycyklín preniká z krvi do tkanív. Väzba na proteíny u psov je v literatúre opísaná ako 91,75 % ± 0,63 a 91,4 %. U mačiek literatúra uvádza väzbu na proteíny 98,35 % (± 0,24). Koncentrácie v tkanivách, s výnimkou kože, sú všeobecne vyššie ako koncentrácie v plazme, vrátane exkretčných orgánov (pečeň, obličky a črevá) a pľúc.

Eliminácia

Po podaní jednej dávky je polčas eliminácie ($T_{1/2}$) 7,84 hodín u psov a 5,82 hodín u mačiek. Vylučuje sa v nezmenenej aktívnej forme (90 %) stolicou (približne 75 %), močom (približne 25 %) a menej ako 5 % sa vylučuje žľazovodmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Magnéziumstearát

6.2 Závažné inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 3 roky.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Blistre (z komplexu polyvinylchloridu a acetylchloridu potiahnutého hliníkovou fóliou) s 10 alebo 50 tabletami zabalené v lepenkovej škatuli.

Lepenková škatuľa obsahujúca 2 blistre s 10 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 5 blistrov s 10 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 10 blistrov s 10 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 50 blistrov s 10 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 100 blistrov s 10 tabletami

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

má byť vyplnené národne

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

má byť vyplnené národne

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

má byť vyplnené národne

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

má byť vyplnené národne

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Lepenková škatuľa na 2 x 10 tabliet, 5 x 10 tabliet, 10 x 10 tabliet, 50 x 10 tabliet a 100 x 10 tabliet

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 20 mg tablety pre psy a mačky
doxycyclini hyclas

2. ÚČINNÉ LÁTKY

Každá tableta obsahuje:
Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 20 mg

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

4. VEĽKOSŤ BALENIA

2 x 10 tabliet
5 x 10 tabliet
10 x 10 tabliet
50 x 10 tabliet
100 x 10 tabliet

5. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy a mačky

6. INDIKÁCIA (-IE)**7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU**

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)**9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ****10. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {mesiac/rok}

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25°C.
Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú
--

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

má byť vyplnené národne

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

má byť vyplnené národne

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister s 10 tabletami

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 20 mg tablety pre psy a mačky
doxycylini hyclas

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

5. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
{vymyslený názov lieku} 20 mg tablety pre psy a mačky

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
má byť vyplnené národne

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 4 Chemin du Calquet, 31000 Toulouse, Francúzsko

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 20 mg tablety pre psy a mačky
doxycyclini hyclas

3. OBSAH ÚČINNEJ LÁTKY (-OK) A INEJ LÁTKY (-OK)

Každá tableta obsahuje:

Účinná látka:

Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 20 mg

Svetložlté až žlté bikonvexné, okrúhle tablety s deliacou ryhou.

Tablety je možné rozdeliť na rovnaké časti.

4. INDIKÁCIA(-E)

Psy

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

Liečba ehrlichiozy psov (ochorenie prenášané kliešťami) spôsobenej baktériou *Ehrlichia canis*.

Mačky

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať u zvierat s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou.

Nepoužívať u zvierat s chorobami spojenými s vracaním alebo dysfágiou (sťažené prehĺtanie) (pozri tiež časť „Nežiaduce účinky“).

Nepoužívať u zvierat so známou fotosenzitivitou (pozri tiež časť „Nežiaduce účinky“).

Nepoužívať u šteniat a mačiat pred dokončením tvorby zubnej skloviny.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Veľmi zriedkavo boli spontánne hlásené gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane vracania, nauzey (príznaky nevoľnosti u zvierat'a), zvýšenej salivácie (slinenia), ezofagitídy (podráždenia pažeráka) a hnačky.

Po liečbe tetracyklínmi sa môže po expozícii intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému svetlu vyskytnúť fotosenzitivita a fotodermatitída (podráždenie kože) (pozri aj časť „Kontraindikácie“). Použitie tetracyklínu počas obdobia vývoja zubov môže viesť k zmene ich sfarbenia.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Psy a mačky.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Perorálne použitie.

Dávkovanie je 10 mg doxycyklínu na kg živej hmotnosti denne, čo zodpovedá jednej tablete na 2 kg živej hmotnosti. Denná dávka sa môže rozdeliť na dve podania. Trvanie liečby sa môže upraviť v závislosti od klinickej odpovede na základe posúdenia pomeru prínosu a rizík veterinárnym lekárom.

Ochorenie	Dávkovanie	Trvanie liečby
Infekcia respiračnej sústavy	10 mg/kg na deň	5 – 10 dní
Ehrlichioza psov	10 mg/kg na deň	28 dní

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie a zabránilo sa predávkovaniu alebo poddávkovaniu, má sa čo najpresnejšie stanoviť živá hmotnosť. Na zabezpečenie presného dávkovania sa tablety môžu rozdeliť na dve rovnaké časti. Tablety by sa mali podávať spolu s krmivom, aby sa predišlo vracaniu.

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Neuplatňuje sa.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh

Pre veterinárneho lekára

Infekcia spôsobená baktériou *Ehrlichia canis*: liečba sa má začať pri objavení sa klinických príznakov. Nie vždy sa dosiahne úplná eradikácia patogénu, ale liečba trvajúca 28 dní spravidla vedie k ústupu klinických príznakov a zníženiu bakteriálnej záťaže. Najmä pri závažnej alebo chronickej ehrlichioze môže byť potrebné dlhšie trvanie liečby, založené na posúdení prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym lekárom. Všetci liečení pacienti majú byť pravidelne sledovaní, a to aj po klinickom vyliečení.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Tablety by sa mali podávať počas kŕmenia, aby sa predišlo vracaniu a znížila sa pravdepodobnosť podráždenia pažeráka.

Mladým zvieratám by sa mal liek podávať s opatnosťou, pretože lieky z triedy tetracyklínov môžu pri podávaní v období vývoja zubov spôsobiť trvalé zmeny ich sfarbenia. Údaje v literatúre z humánnej medicíny však uvádzajú, že v porovnaní s inými tetracyklínmi je pri doxycyklíne menšia pravdepodobnosť, že spôsobí tieto abnormality, a to z dôvodu jeho zníženej schopnosti chelatizovať vápnik.

Pre veterinárneho lekára

Použitie veterinárneho lieku by malo byť založené na identifikácii a testovaní citlivosti cieľových patogénov. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na miestnych epidemiologických informáciách a poznatkoch o citlivosti cieľových patogénov na lokálnej/regionálnej úrovni.

Použitie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v písomnej informácii pre používateľov môže podporiť rozšírenie baktérií rezistentných voči doxycyklínu a znížiť účinnosť liečby inými tetracyklínmi vzhľadom na možnosť skríženej rezistencie.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť v súlade s oficiálnou, národnou a regionálnou antimikrobiálnou politikou.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známou precitlivosťou na doxycyklín alebo iné tetracyklíny by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom a pri manipulácii s ním by mali používať osobné ochranné pomôcky ako sú rukavice. V prípade podráždenia pokožky vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Náhodné požitie lieku môže spôsobiť nežiaduce reakcie ako vracanie, a to hlavne u detí. Aby sa zabránilo náhodnému požitiu, blistre by sa mali vždy vrátiť do vonkajšieho obalu a uchovávať na bezpečnom mieste.

V prípade náhodného požitia vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Gravidita a laktácia

Laboratórne štúdie na krysách a králikoch nedokázali žiadny teratogénny ani embryotoxický účinok doxycyklínu (malformácie alebo deformity embrya). Nie sú však k dispozícii informácie o cieľových druhoch, preto sa použitie počas gravidity neodporúča.

Použiť len po zhodnotení prínosu a rizika lieku zodpovedným veterinárnym lekárom.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Doxycyklín by sa nemal podávať súbežne s inými antibiotikami, predovšetkým s liekmi s baktericídny účinkom ako beta-laktámy (napr. penicilín, ampicilín). Môže sa vyskytnúť skrížená rezistencia voči tetracyklínom. Počas vylučovania doxycyklínu sa znižuje súčasným podávaním barbiturátov (niektoré sedatíva alebo lieky s upokojujúcim účinkom), fenytoínu a karbamazepínu (dva druhy antiepileptických liekov).

Pri pacientoch liečených antikoagulanciami (lieky na riedenie krvi) môže byť potrebná úprava dávky, pretože tetracyklíny znižujú aktivitu protrombínu v plazme.
Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu perorálnych absorbentov, antacid (látky s ochranným účinkom na žalúdok) a preparátov obsahujúcich multivalentné kationy, pretože tieto znižujú dostupnosť doxycyklínu.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

Pri 5-násobnom prekročení dávky u psov sa môže vyskytnúť vracanie. Boli hlásené zvýšené hladiny ALT, GGT, ALP a celkového bilirubínu pri 5-násobnom prekročení dávky u psov.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody alebo odpadu v domácnostiach. O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebuje, sa poraďte so svojím veterinárnym lekárom alebo lekárnikom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍSMONEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

má byť vyplnené národne

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Veľkosť balenia:

2 x 10 tabliet, 5 x 10 tabliet, 10 x 10 tabliet, 50 x 10 tabliet alebo 100 x 10 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 100 mg tablety pre psy a mačky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje:

Účinná(-é) látka(-y):

Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 100 mg

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Svetložlté až žlté bikonvexné, okrúhle tablety s deliacou ryhou.

Tablety je možné rozdeliť na rovnaké časti.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Psy a mačky.

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Psy

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

Liečba ehrlichiozy psov spôsobenej baktériou *Ehrlichia canis*.

Mačky

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať u zvierat s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou.

Nepoužívať u zvierat s chorobami spojenými s vracaním alebo dysfágiou (pozri tiež časť 4.6).

Nepoužívať u zvierat so známou fotosenzitivitou (pozri tiež časť 4.6).

Nepoužívať u šteniat a mačiat pred dokončením tvorby zubnej skloviny.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Infekcia spôsobená baktériou *Ehrlichia canis*: liečba sa má začať pri objavení sa klinických príznakov. Nie vždy sa dosiahne úplná eradikácia patogénu, ale liečba trvajúca 28 dní spravidla vedie k ústupu klinických príznakov a zníženiu bakteriálnej záťaže. Najmä pri závažnej alebo chronickej ehrlichioze môže byť potrebné dlhšie trvanie liečby, založené na posúdení prínosu a rizika zodpovedným

veterinárnym lekárom. Všetci liečení pacienti majú byť pravidelne sledovaní, a to aj po klinickom vyliečení.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Tablety by sa mali podávať počas kŕmenia, aby sa predišlo vracaniu a znížila sa pravdepodobnosť podráždenia pažeráka.

Mladým zvieratám by sa mal liek podávať s opatnosťou, pretože lieky z triedy tetracyklínov môžu pri podávaní v období vývoja zubov spôsobiť trvalé zmeny ich sfarbenia. Údaje v literatúre z humánnej medicíny však uvádzajú, že v porovnaní s inými tetracyklínmi je pri doxycyklíne menšia pravdepodobnosť, že spôsobí tieto abnormality, a to z dôvodu jeho zníženej schopnosti chelatizovať vápnik.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť založené na identifikácii a testovaní citlivosti cieľových patogénov. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na epidemiologických informáciách a poznatkoch o citlivosti cieľových patogénov na lokálnej/regionálnej úrovni.

Použitie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku môže podporiť rozšírenie baktérií rezistentných voči doxycyklínu a znížiť účinnosť liečby inými tetracyklínmi vzhľadom na možnosť skríženej rezistencie.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť v súlade s oficiálnou, národnou a regionálnou antimikrobiálnou politikou.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známou precitlivosťou na doxycyklín alebo iné tetracyklíny by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom a pri manipulácii s ním by mali používať osobné ochranné pomôcky ako sú rukavice.

V prípade podráždenia pokožky vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Náhodné požitie lieku môže spôsobiť nežiaduce reakcie ako vracanie, a to hlavne u detí. Aby sa zabránilo náhodnému požitiu, blistre by sa mali vždy vrátiť do vonkajšieho obalu a uchovávať na bezpečnom mieste. V prípade náhodného požitia lieku vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Veľmi zriedkavo boli spontánne hlásené gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane vracania, nauzey, zvýšenej salivácie, ezofagitídy a hnačky.

Po liečbe tetracyklínmi sa môže po expozícii intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému svetlu vyskytnúť fotosenzitivita a fotodermatitída (pozri tiež časť 4.3).

Použitie tetracyklínu v období vývoja zubov môže viesť k zmene ich sfarbenia.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

4.7 Použitie počas gravidity a laktácie

Laboratórne štúdie na krysách a králikoch nedokázali žiadny teratogénny ani embryotoxický účinok doxycyklinu. Nie sú však k dispozícii informácie o cieľových druhoch, preto sa použitie počas gravidity neodporúča.

Použiť len po zhodnotení prínosu a rizika lieku zodpovedným veterinárnym lekárom.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Doxycyklín by sa nemal podávať súčasne s inými antibiotikami, predovšetkým s liekmi s baktericídnym účinkom, ako napr. beta-laktámy. Môže sa vyskytnúť skrížená rezistencia voči tetracyklínom.

Polčas vylúčovania doxycyklinu sa znižuje súčasným podávaním barbiturátov, fenytoínu a karbamazepínu.

Pri pacientoch liečených antikoagulanciami môže byť potrebná úprava dávky, pretože tetracyklíny znižujú aktivitu protrombínu v plazme.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu perorálnych absorbentov, antacid a preparátov obsahujúcich multivalentné kationy, pretože tieto znižujú dostupnosť doxycyklinu.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Perorálne použitie.

Dávkovanie je 10 mg doxycyklinu na kg živej hmotnosti denne, čo zodpovedá jednej tablete na 10 kg živej hmotnosti. Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie a zabránilo sa predávkovaniu alebo poddávkovaniu, má sa čo najpresnejšie stanoviť živá hmotnosť. Na zabezpečenie presného dávkovania sa tablety môžu rozdeliť na dve rovnaké časti. Denná dávka sa môže rozdeliť na dve podania. Trvanie liečby sa môže upraviť v závislosti od klinickej odpovede na základe posúdenia pomeru prínosu a rizík veterinárnym lekárom.

Ochorenie	Dávkovanie	Trvanie liečby
Infekcia respiračnej sústavy	10 mg/kg na deň	5 – 10 dní
Ehrlichioza psov	10 mg/kg na deň	28 dní

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Pri 5-násobnom prekročení dávky u psov sa môže vyskytnúť vracanie. Boli hlásené zvýšené hladiny ALT, GGT, ALP a celkového bilirubínu pri 5-násobnom prekročení dávky u psov.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

Netýka sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriálne látky na systémové použitie; Tetracyklíny.

ATCvet kód: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Doxycyklín je širokospektrálne antibiotikum z triedy tetracyklínov účinné proti mnohým grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám vrátane aeróbnym aj anaeróbnym druhom.

Doxycyklín inhibuje syntézu bakteriálnych proteínov väzbou na podjednotkách 30-S ribozómov. Táto interferuje s väzbou aminoacetyl-tRNA na akceptorové miesto na komplexe ribozóm-mRNA a bráni väzbe aminokyselín na predlžujúce sa peptidové reťazce; doxycyklín je prevažne bakteriostatický.

Penetrácia doxycyklinu do bakteriálnej bunky sa uskutočňuje tak aktívnym transportom, ako aj pasívnou difúziou.

Medzi hlavné mechanizmy získanej rezistencie voči antibiotikám z triedy tetracyklínov patria aktívny eflux a ochrana proteínov bakteriálneho ribozómu. Tretím mechanizmom je enzymatická degradácia. Rezistencia získaná prenosom génov môže byť sprostredkovaná plazmidmi alebo transpozónmi, ide napríklad o gény *tet(M)*, *tet(O)* alebo *tet(B)*, ktoré sa môžu nachádzať tak v grampozitívnych, ako aj v gramnegatívnych organizmoch vrátane klinických izolátov.

Skrížená rezistencia voči iným tetracyklínom je bežná, ale závisí od mechanizmu sprostredkovania rezistencie. V dôsledku vyššej rozpustnosti v tukoch a lepšej schopnosti prechádzať bunkovými membránami (v porovnaní s tetracyklínom) si doxycyklín zachováva určitý stupeň účinnosti proti mikroorganizmom so získanou rezistenciou voči tetracyklínom prostredníctvom efluxných púmp. Avšak rezistencia získaná prostredníctvom ochrany proteínov bakteriálneho ribozómu poskytuje skríženú rezistenciu voči doxycyklinu.

Nasledujúce hodnoty MIC pre cieľové baktérie boli zhromaždené v rokoch 2017 – 2018 ako súčasť prebiehajúcich európskych pozorovacích štúdií.

Bakteriálny patogén	Pôvod (počet testovaných kmeňov)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pes – respiračná sústava (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Mačka – respiračná sústava (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Pes – respiračná sústava (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Mačka – respiračná sústava (77)	0,12	0,25

Údaje o citlivosti baktérie *Ehrlichia canis* na antibiotiká sú obmedzené.

5.2 Farmakokinetické údaje

Absorpcia

Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť doxycyklinu u psov 45 % a u mačiek 48 %. Maximálna koncentrácia 4,5 µg/ml (psy) a 3,8 µg/ml (mačky) sa dosiahne do 3 hodín po perorálnom podaní, čo potvrdzuje, že doxycyklín sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu.

Distribúcia

Doxycyklín sa v dôsledku svojich fyzikálno-chemických vlastností vo veľkej miere distribuuje do celého tela a je vysoko rozpustný v tukoch. Objem distribúcie je 1,72 l/kg u psov a 0,9 l/kg u mačiek, čo potvrdzuje, že doxycyklín preniká z krvi do tkanív. Väzba na proteíny u psov je v literatúre opísaná ako 91,75 % ± 0,63 a 91,4 %. U mačiek literatúra uvádza väzbu na proteíny 98,35 % (± 0,24). Koncentrácie v tkanivách, s výnimkou kože, sú všeobecne vyššie ako koncentrácie v plazme, vrátane exkretčných orgánov (pečeň, obličky a črevá) a pľúc.

Eliminácia

Po podaní jednej dávky je polčas eliminácie ($T_{1/2}$) 7,84 hodín u psov a 5,82 hodín u mačiek. Vylučuje sa v nezmenenej aktívnej forme (90 %) stolicou (približne 75 %), močom (približne 25 %) a menej ako 5 % sa vylučuje žľazovodmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza

Magnéziumstearát

6.2 Závažné inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 3 roky.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Blistre (z komplexu polyvinylchloridu a acetylchloridu potiahnutého hliníkovou fóliou) s 10 alebo 50 tabletami zabalené v lepenkovej škatuli.

Lepenková škatuľa obsahujúca 1 blister s 50 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 2 blistre s 10 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 5 blistrov s 10 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 10 blistrov s 10 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 50 blistrov s 10 tabletami

Lepenková škatuľa obsahujúca 100 blistrov s 10 tabletami

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

má byť vyplnené národne

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

má byť vyplnené národne

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

má byť vyplnené národne

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

má byť vyplnené národne

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Lepenková škatuľa na 1 x 50 tabliet, 2 x 10 tabliet, 5 x 10 tabliet, 10 x 10 tabliet, 50 x 10 tabliet a 100 x 10 tabliet

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 100 mg tablety pre psy a mačky
doxycyclini hyclas

2. ÚČINNÉ LÁTKY

Každá tableta obsahuje:
Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 100 mg

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

4. VEĽKOSŤ BALENIA

1 x 50 tabliet
2 x 10 tabliet
5 x 10 tabliet
10 x 10 tabliet
50 x 10 tabliet
100 x 10 tabliet

5. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy a mačky

6. INDIKÁCIA (-IE)**7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU**

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)**9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ****10. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {mesiac/rok}

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

má byť vyplnené národne

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

má byť vyplnené národne

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister s 10 tabletami a 50 tabletami

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 100 mg tablety pre psy a mačky
doxycylini hyclas

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

5. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
{vymyslený názov lieku} 100 mg tablety pre psy a mačky

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
má byť vyplnené národne

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 4 Chemin du Calquet, 31000 Toulouse, Francúzsko

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 100 mg tablety pre psy a mačky
doxycylini hyclas

3. OBSAH ÚČINNEJ LÁTKY (-OK) A INEJ LÁTKY (-OK)

Každá tableta obsahuje:

Účinná látka:

Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 100 mg

Svetložlté až žlté bikonvexné, okrúhle tablety s deliacou ryhou.
Tablety je možné rozdeliť na rovnaké časti.

4. INDIKÁCIA(-E)

Psy

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

Liečba ehrlichiozy psov (ochorenie prenášané kliešťami) spôsobenej baktériou *Ehrlichia canis*.

Mačky

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať u zvierat s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou.

Nepoužívať u zvierat s chorobami spojenými s vracaním alebo dysfágiou (sťažené prehĺtanie) (pozri tiež časť „Nežiaduce účinky“).

Nepoužívať u zvierat so známou fotosenzitivitou (pozri tiež časť „Nežiaduce účinky“).

Nepoužívať u šteniat a mačiat pred dokončením tvorby zubnej skloviny.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Veľmi zriedkavo boli spontánne hlásené gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane vracania, nauzey (príznaky nevoľnosti u zvierat'a), zvýšenej salivácie (slinenia), ezofagitídy (podráždenia pažeráka) a hnačky.

Po liečbe tetracyklínmi sa môže po expozícii intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému svetlu vyskytnúť fotosenzitivita a fotodermatitída (podráždenie kože) (pozri aj časť „Kontraindikácie“). Použitie tetracyklínu počas obdobia vývoja zubov môže viesť k zmene ich sfarbenia.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Psy a mačky.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Perorálne použitie.

Dávkovanie je 10 mg doxycyklínu na kg živej hmotnosti denne, čo zodpovedá jednej tablete na 10 kg živej hmotnosti. Denná dávka sa môže rozdeliť na dve podania. Trvanie liečby sa môže upraviť v závislosti od klinickej odpovede na základe posúdenia pomeru prínosu a rizík veterinárnym lekárom.

Ochorenie	Dávkovanie	Trvanie liečby
Infekcia respiračnej sústavy	10 mg/kg na deň	5 – 10 dní
Ehrlichioza psov	10 mg/kg na deň	28 dní

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie a zabránilo sa predávkovaniu alebo poddávkovaniu, má sa čo najpresnejšie stanoviť živá hmotnosť. Na zabezpečenie presného dávkovania sa tablety môžu rozdeliť na dve rovnaké časti. Tablety by sa mali podávať spolu s krmivom, aby sa predišlo vracaniu.

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Neuplatňuje sa.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh
Pre veterinárneho lekára

Infekcia spôsobená baktériou *Ehrlichia canis*: liečba sa má začať pri objavení sa klinických príznakov. Nie vždy sa dosiahne úplná eradikácia patogénu, ale liečba trvajúca 28 dní spravidla vedie k ústupu klinických príznakov a zníženiu bakteriálnej záťaže. Najmä pri závažnej alebo chronickej ehrlichioze môže byť potrebné dlhšie trvanie liečby, založené na posúdení prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym lekárom. Všetci liečení pacienti majú byť pravidelne sledovaní, a to aj po klinickom vyliečení.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Tablety by sa mali podávať počas kŕmenia, aby sa predišlo vracaniu a znížila sa pravdepodobnosť podráždenia pažeráka.

Mladým zvieratám by sa mal liek podávať s opatrnosťou, pretože lieky z triedy tetracyklínov môžu pri podávaní v období vývoja zubov spôsobiť trvalé zmeny ich sfarbenia. Údaje v literatúre z humánnej medicíny však uvádzajú, že v porovnaní s inými tetracyklínmi je pri doxycyklíne menšia pravdepodobnosť, že spôsobí tieto abnormality, a to z dôvodu jeho zníženej schopnosti chelatizovať vápnik.

Pre veterinárneho lekára

Použitie veterinárneho lieku by malo byť založené na identifikácii a testovaní citlivosti cieľových patogénov. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na miestnych epidemiologických informáciách a poznatkoch o citlivosti cieľových patogénov na lokálnej/regionálnej úrovni.

Použitie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v písomnej informácii pre používateľov môže podporiť rozšírenie baktérií rezistentných voči doxycyklínu a znížiť účinnosť liečby inými tetracyklínmi vzhľadom na možnosť skríženej rezistencie.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť v súlade s oficiálnou, národnou a regionálnou antimikrobiálnou politikou.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známou precitlivosťou na doxycyklín alebo iné tetracyklíny by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom a pri manipulácii s ním by mali používať osobné ochranné pomôcky ako sú v rukavice.

V prípade podráždenia pokožky vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Náhodné požitie lieku môže spôsobiť nežiaduce reakcie ako vracanie, a to hlavne u detí. Aby sa zabránilo náhodnému požitiu, blistre by sa mali vždy vrátiť do vonkajšieho obalu a uchovávať na bezpečnom mieste. V prípade náhodného požitia vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Gravidita a laktácia

Laboratórne štúdie na krysách a králikoch nedokázali žiadny teratogénny ani embryotoxický účinok doxycyklínu (malformácie alebo deformity embrya). Nie sú však k dispozícii informácie o cieľových druhoch, preto sa použitie počas gravidity neodporúča.

Použiť len po zhodnotení terapeutického prínosu a rizika lieku zodpovedným veterinárnym lekárom.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Doxycyklín by sa nemal podávať súbežne s inými antibiotikami, predovšetkým s liekmi s baktericídnym účinkom, ako napr. beta-laktámy (napr. penicilín, ampicilín). Môže sa vyskytnúť skrížená rezistencia voči tetracyklínom. Počas vylučovania doxycyklínu sa znižuje súčasným podávaním barbiturátov (niektoré sedatíva alebo lieky s upokojujúcim účinkom), fenytoínu a karbamazepínu (dva druhy antiepileptických liekov).

Pri pacientoch liečených antikoagulanciami (lieky na riedenie krvi) môže byť potrebná úprava dávky, pretože tetracyklíny znižujú aktivitu protrombínu v plazme.

Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu perorálnych absorbentov, antacid (látky s ochranným účinkom na žalúdok) a preparátov obsahujúcich multivalentné kationy, pretože tieto znižujú dostupnosť doxycyklínu.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá)

Pri 5-násobnom prekročení dávky u psov sa môže vyskytnúť vracanie. Boli hlásené zvýšené hladiny ALT, GGT, ALP a celkového bilirubínu pri 5-násobnom prekročení dávky u psov.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody alebo odpadu v domácnostiach. O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebuje, sa poraďte so svojím veterinárnym lekárom alebo lekárnikom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍSMONEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

má byť vyplnené národne

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Veľkosť balenia:

1 x 50 tabliet, 2 x 10 tabliet, 5 x 10 tabliet, 10 x 10 tabliet, 50 x 10 tabliet alebo 100 x 10 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 250 mg tablety pre psy

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje:

Účinná(-é) látka(-y):

Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 250 mg

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Svetložlté až žlté bikonvexné, okrúhle tablety s deliacou ryhou.

Tablety je možné rozdeliť na rovnaké časti.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cieľové druhy

Psy.

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

Liečba ehrlichiozy psov spôsobenej baktériou *Ehrlichia canis*.

4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípade precitlivlosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať u zvierat s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou.

Nepoužívať u zvierat s chorobami spojenými s vracaním alebo dysfágiou (pozri tiež časť 4.6).

Nepoužívať u zvierat so známou fotosenzitivitou (pozri tiež časť 4.6).

Nepoužívať u šteniat pred dokončením tvorby zubnej skloviny.

4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh

Infekcia spôsobená baktériou *Ehrlichia canis*: liečba sa má začať pri objavení sa klinických príznakov.

Nie vždy sa dosiahne úplná eradikácia patogénu, ale liečba trvajúca 28 dní spravidla vedie k ústupu klinických príznakov a zníženiu bakteriálnej záťaže. Najmä pri závažnej alebo chronickej ehrlichioze môže byť potrebné dlhšie trvanie liečby, založené na posúdení prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym lekárom. Všetci liečení pacienti majú byť pravidelne sledovaní, a to aj po klinickom vyliečení.

4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Tablety by sa mali podávať počas kŕmenia, aby sa predišlo vracaniu a znížila sa pravdepodobnosť podráždenia pažeráka.

Mladým zvieratám by sa mal liek podávať s opatnosťou, pretože lieky z triedy tetracyklínov môžu pri podávaní v období vývoja zubov spôsobiť trvalé zmeny ich sfarbenia. Údaje v literatúre z humánnej medicíny však uvádzajú, že v porovnaní s inými tetracyklínmi je pri doxycyklíne menšia pravdepodobnosť, že spôsobí tieto abnormality, a to z dôvodu jeho zníženej schopnosti chelatizovať vápnik.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť založené na identifikácii a testovaní citlivosti cieľových patogénov. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na epidemiologických informáciách a poznatkoch o citlivosti cieľových patogénov na lokálnej/regionálnej úrovni.

Použitie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku môže podporiť rozšírenie baktérií rezistentných voči doxycyklínu a znížiť účinnosť liečby inými tetracyklínmi vzhľadom na možnosť skríženej rezistencie.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť v súlade s oficiálnou, národnou a regionálnou antimikrobiálnou politikou.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známou precitlivosťou na doxycyklín alebo iné tetracyklíny by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom a pri manipulácii s ním by mali používať osobné ochranné pomôcky ako sú rukavice. V prípade podráždenia pokožky vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Náhodné požitie lieku môže spôsobiť nežiaduce reakcie ako vracanie, a to hlavne u detí. Aby sa zabránilo náhodnému požitiu, blistre by sa mali vždy vrátiť do vonkajšieho obalu a uchovávať na bezpečnom mieste. V prípade náhodného požitia lieku vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Veľmi zriedkavo boli spontánne hlásené gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane vracania, nauzey, zvýšenej salivácie, ezofagitídy a hnačky.

Po liečbe tetracyklínmi sa môže po expozícii intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému svetlu vyskytnúť fotosenzitivita a fotodermatitída (pozri tiež časť 4.3).

Použitie tetracyklínu v období vývoja zubov môže viesť k zmene ich sfarbenia.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

4.7 Použitie počas gravidity a laktácie

Laboratórne štúdie na krysách a králikoch nedokázali žiadny teratogénny ani embryotoxický účinok doxycyklínu. Nie sú však k dispozícii informácie o cieľových druhoch, preto sa použitie počas gravidity neodporúča.

Použiť len po zhodnotení prínosu a rizika lieku zodpovedným veterinárnym lekárom.

4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Doxycyklín by sa nemal podávať súčasne s inými antibiotikami, predovšetkým s liekmi s baktericídnym účinkom, ako napr. beta-laktámy. Môže sa vyskytnúť skrížená rezistencia voči tetracyklínom. Počas vylučovania doxycyklínu sa znižuje súčasným podávaním barbiturátov, fenytoínu a karbamazepínu.

Pri pacientoch liečených antikoagulanciami môže byť potrebná úprava dávky, pretože tetracyklíny znižujú aktivitu protrombínu v plazme.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu perorálnych absorbentov, antacid a preparátov obsahujúcich multivalentné kationy, pretože tieto znižujú dostupnosť doxycyklínu.

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Perorálne použitie.

Dávkovanie je 10 mg doxycyklínu na kg živej hmotnosti denne, čo zodpovedá jednej tablete na 25 kg živej hmotnosti. Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie a zabránilo sa predávkovaniu alebo poddávkovaniu, má sa čo najpresnejšie stanoviť živá hmotnosť. Na zabezpečenie presného dávkovania sa tablety môžu rozdeliť na dve rovnaké časti. Denná dávka sa môže rozdeliť na dve podania. Trvanie liečby sa môže upraviť v závislosti od klinickej odpovede na základe posúdenia pomeru prínosu a rizík veterinárnym lekárom.

Ochorenie	Dávkovanie	Trvanie liečby
Infekcia respiračnej sústavy	10 mg/kg na deň	5 – 10 dní
Ehrlichioza psov	10 mg/kg na deň	28 dní

4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Pri 5-násobnom prekročení dávky u psov sa môže vyskytnúť vracanie. Boli hlásené zvýšené hladiny ALT, GGT, ALP a celkového bilirubínu pri 5-násobnom prekročení dávky u psov.

4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

Netýka sa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriálne látky na systémové použitie; Tetracyklíny.
ATCvet kód: QJ01AA02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Doxycyklín je širokospektrálne antibiotikum z triedy tetracyklínov účinné proti mnohým grampozitívnym a gramnegatívnym baktériám vrátane aeróbnym aj anaeróbnym druhom.

Doxycyklín inhibuje syntézu bakteriálnych proteínov väzbou na podjednotkách 30-S ribozómov. Táto interferuje s väzbou aminoacetyl-tRNA na akceptorové miesto na komplexe ribozóm-mRNA a bráni väzbe aminokyselín na predlžujúce sa peptidové reťazce; doxycyklín je prevažne bakteriostatický.

Penetrácia doxycyklínu do bakteriálnej bunky sa uskutočňuje tak aktívnym transportom, ako aj pasívnou difúziou.

Medzi hlavné mechanizmy získanej rezistencie voči antibiotikám z triedy tetracyklínov patria aktívny eflux a ochrana proteínov bakteriálneho ribozómu. Tretím mechanizmom je enzymatická degradácia. Rezistencia získaná prenosom génov môže byť sprostredkovaná plazmidmi alebo transpozónmi, ide

napríklad o gény *tet(M)*, *tet(O)* alebo *tet(B)*, ktoré sa môžu nachádzať tak v grampozitívnych, ako aj v gramnegatívnych organizmoch vrátane klinických izolátov.

Skrížená rezistencia voči iným tetracyklínom je bežná, ale závisí od mechanizmu sprostredkovania rezistencie. V dôsledku vyššej rozpustnosti v tukoch a lepšej schopnosti prechádzať bunkovými membránami (v porovnaní s tetracyklínom) si doxycyklín zachováva určitý stupeň účinnosti proti mikroorganizmom so získanou rezistenciou voči tetracyklínom prostredníctvom efluxných púmp. Avšak rezistencia získaná prostredníctvom ochrany proteínov bakteriálneho ribozómu poskytuje skríženú rezistenciu voči doxycyklínu.

Nasledujúce hodnoty MIC pre cieľové baktérie boli zhromaždené v rokoch 2017 – 2018 ako súčasť prebiehajúcich európskych pozorovacích štúdií.

Bakteriálny patogén	Pôvod (počet testovaných kmeňov)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pes – respiračná sústava (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Pes – respiračná sústava (27)	0,12	0,25

Údaje o citlivosti baktérie *Ehrlichia canis* na antibiotiká sú obmedzené.

5.2 Farmakokinetické údaje

Absorpcia

Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť doxycyklínu u psov 45 %. Maximálna koncentrácia 4,5 µg/ml sa dosiahne do 3 hodín po perorálnom podaní, čo potvrdzuje, že doxycyklín sa rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu.

Distribúcia

Doxycyklín sa v dôsledku svojich fyzikálno-chemických vlastností vo veľkej miere distribuuje do celého tela a je vysoko rozpustný v tukoch. Objem distribúcie je 1,72 l/kg u psov, čo potvrdzuje, že doxycyklín preniká z krvi do tkanív. Väzba na proteíny u psov je v literatúre opísaná ako 91,75 % ± 0,63 a 91,4 %. Koncentrácie v tkanivách, s výnimkou kože, sú všeobecne vyššie ako koncentrácie v plazme, vrátane exkretčných orgánov (pečeň, obličky a črevá) a pľúc.

Eliminácia

Po podaní jednej dávky je polčas eliminácie ($T_{1/2}$) u psov 7,84 hodín. Vylučuje sa v nezmenenej aktívnej forme (90 %) stolicou (približne 75 %), močom (približne 25 %) a menej ako 5 % sa vylučuje žlčovodmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Magnéziumstearát

6.2 Závažné inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 3 roky.

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25°C.
Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Blistre (z komplexu polyvinylchloridu a acetylchloridu potiahnutého hliníkovou fóliou) s 10 alebo 50 tabletami zabalené v lepenkovej škatuli.

Lepenková škatuľa obsahujúca 1 blister s 10 tabletami
Lepenková škatuľa obsahujúca 2 blistre s 10 tabletami
Lepenková škatuľa obsahujúca 10 blistrov s 10 tabletami

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

má byť vyplnené národne

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

má byť vyplnené národne

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

má byť vyplnené národne

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

má byť vyplnené národne

ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

Neuplatňuje sa.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Lepenková škatuľa na 1 x 10 tabliet, 2 x 10 tabliet, 10 x 10 tabliet****1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU**

{vymyslený názov lieku} 250 mg tablety pre psy
doxycyclini hyclas

2. ÚČINNÉ LÁTKY

Každá tableta obsahuje:
Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 250 mg

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

4. VEĽKOSŤ BALENIA

1 x 10 tabliet
2 x 10 tabliet
10 x 10 tabliet

5. CIEĽOVÉ DRUHY

Psy

6. INDIKÁCIA (-IE)**7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU**

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)**9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ****10. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {mesiac/rok}

11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

má byť vyplnené národne

16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

má byť vyplnené národne

17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister s 10 tabletami

1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 250 mg tablety pre psy
doxycylini hyclas

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

5. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“

Len pre zvieratá.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
{vymyslený názov lieku} 250 mg tablety pre psy

1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
má byť vyplnené národne

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 4 Chemin du Calquet, 31000 Toulouse, Francúzsko

2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

{vymyslený názov lieku} 250 mg tablety pre psy
doxycyclini hyclas

3. OBSAH ÚČINNEJ LÁTKY (-OK) A INEJ LÁTKY (-OK)

Každá tableta obsahuje:

Účinná látka:

Doxycyclinum (ako doxycyklín hyklát) 250 mg

Svetložlté až žlté bikonvexné, okrúhle tablety s deliacou ryhou.
Tablety je možné rozdeliť na rovnaké časti.

4. INDIKÁCIA(-E)

Liečba infekcií respiračnej sústavy vrátane rinitídy, tonzilitídy a bronchopneumónie spôsobenej baktériami *Bordetella bronchiseptica* a *Pasteurella* spp. citlivými na doxycyklín.

Liečba ehrlichiozy psov (ochorenie prenášané kliešťami) spôsobenej baktériou *Ehrlichia canis*.

5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok.

Nepoužívať u zvierat s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou.

Nepoužívať u zvierat s chorobami spojenými s vracaním alebo dysfágiou (sťažené prehĺtanie) (pozri tiež časť „Nežiaduce účinky“).

Nepoužívať u zvierat so známou fotosenzitivitou (pozri tiež časť „Nežiaduce účinky“).

Nepoužívať u šteniat pred dokončením tvorby zubnej skloviny.

6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Veľmi zriedkavo boli spontánne hlásené gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane vracania, nauzey (príznaky nevoľnosti u zvierat), zvýšenej salivácie (slinenia), ezofagitídy (podráždenia pažeráka) a hnačky.

Po liečbe tetracyklínmi sa môže po expozícii intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému svetlu vyskytnúť fotosenzitivita a fotodermatitída (podráždenie kože) (pozri aj časť „Kontraindikácie“).

Použitie tetracyklínu počas obdobia vývoja zubov môže viesť k zmene ich sfarbenia.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

7. CIEĽOVÝ DRUH

Psy.

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Perorálne použitie.

Dávkovanie je 10 mg doxycyklínu na kg živej hmotnosti denne, čo zodpovedá jednej tablete na 25 kg živej hmotnosti. Denná dávka sa môže rozdeliť na dve podania. Trvanie liečby sa môže upraviť v závislosti od klinickej odpovede na základe posúdenia pomeru prínosu a rizík veterinárnym lekárom.

Ochorenie	Dávkovanie	Trvanie liečby
Infekcia respiračnej sústavy	10 mg/kg na deň	5 – 10 dní
Ehrlichioza psov	10 mg/kg na deň	28 dní

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie a zabránilo sa predávkovaniu alebo poddávkovaniu, má sa čo najpresnejšie stanoviť živá hmotnosť. Na zabezpečenie presného dávkovania sa tablety môžu rozdeliť na dve rovnaké časti. Tablety by sa mali podávať spolu s krmivom, aby sa predišlo vracaniu.

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Neuplatňuje sa.

11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Blister uchovávať vo vonkajšom obale.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh

Pre veterinárneho lekára

Infekcia spôsobená baktériou *Ehrlichia canis*: liečba sa má začať pri objavení sa klinických príznakov. Nie vždy sa dosiahne úplná eradikácia patogénu, ale liečba trvajúca 28 dní spravidla vedie k ústupu klinických príznakov a zníženiu bakteriálnej záťaže. Najmä pri závažnej alebo chronickej ehrlichioze môže byť potrebné dlhšie trvanie liečby, založené na posúdení prínosu a rizika zodpovedným veterinárnym lekárom. Všetci liečení pacienti majú byť pravidelne sledovaní, a to aj po klinickom vyliečení.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Tablety by sa mali podávať počas kŕmenia, aby sa predišlo vracaniu a znížila sa pravdepodobnosť podráždenia pažeráka.

Mladým zvieratám by sa mal liek podávať s opatnosťou, pretože lieky z triedy tetracyklínov môžu pri podávaní v období vývoja zubov spôsobiť trvalé zmeny ich sfarbenia. Údaje v literatúre z humánnej medicíny však uvádzajú, že v porovnaní s inými tetracyklínmi je pri doxycyklíne menšia pravdepodobnosť, že spôsobí tieto abnormality, a to z dôvodu jeho zníženej schopnosti chelatizovať vápnik.

Pre veterinárneho lekára

Použitie veterinárneho lieku by malo byť založené na identifikácii a testovaní citlivosti cieľových patogénov. Ak to nie je možné, liečba by mala byť založená na miestnych epidemiologických informáciách a poznatkoch o citlivosti cieľových patogénov na lokálnej/regiónálnej úrovni.

Použitie veterinárneho lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v písomnej informácii pre používateľov môže podporiť rozšírenie baktérií rezistentných voči doxycyklínu a znížiť účinnosť liečby inými tetracyklínmi vzhľadom na možnosť skríženej rezistencie.

Použitie veterinárneho lieku by malo byť v súlade s oficiálnou, národnou a regionálnou antimikrobiálnou politikou.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známou precitlivosťou na doxycyklín alebo iné tetracyklíny by sa mali vyhnúť kontaktu s veterinárnym liekom a pri manipulácii s ním by mali používať osobné ochranné pomôcky ako sú rukavice.

V prípade podráždenia pokožky vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Náhodné požitie lieku môže spôsobiť nežiaduce reakcie ako vracanie, a to hlavne u detí. Aby sa zabránilo náhodnému požitiu, blistre by sa mali vždy vrátiť do vonkajšieho obalu a uchovávať na bezpečnom mieste.

V prípade náhodného požitia vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať písomnú informáciu pre používateľov alebo obal lekárovi.

Gravidita a laktácia

Laboratórne štúdie na krysách a králikoch nedokázali žiadny teratogénny ani embryotoxický účinok doxycyklínu (malformácie alebo deformity embrya). Nie sú však k dispozícii informácie o cieľových druhoch, preto sa použitie počas gravidity neodporúča.

Použiť len po zhodnotení terapeutického prínosu a rizika lieku zodpovedným veterinárnym lekárom.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Doxycyklín by sa nemal podávať súbežne s inými antibiotikami, predovšetkým s liekmi s baktericídnym účinkom, ako napr. beta-laktámy (napr. penicilín, ampicilín). Môže sa vyskytnúť skrížená rezistencia voči tetracyklínom. Počas vylučovania doxycyklínu sa znižuje súčasným podávaním barbiturátov (niektoré sedatíva alebo lieky s upokojujúcim účinkom), fenytoínu a karbamazepínu (dva druhy antiepileptických liekov).

Pri pacientoch liečených antikoagulantami (lieky na riedenie krvi) môže byť potrebná úprava dávky, pretože tetracyklíny znižujú aktivitu protrombínu v plazme.

Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu perorálnych absorbentov, antacid (látky s ochranným účinkom na žalúdok) a preparátov obsahujúcich multivalentné kationy, pretože tieto znižujú dostupnosť doxycyklínu.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá)

Pri 5-násobnom prekročení dávky u psov sa môže vyskytnúť vracanie. Boli hlásené zvýšené hladiny ALT, GGT, ALP a celkového bilirubínu pri 5-násobnom prekročení dávky u psov.

13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Lieky sa nesmú likvidovať prostredníctvom odpadovej vody alebo odpadu v domácnostiach. O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebuje, sa poraďte so svojím veterinárnym lekárom alebo lekárnikom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍSMONEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

má byť vyplnené národne

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Veľkosť balenia:

1 x 10 tabliet, 2 x 10 tabliet alebo 10 x 10 tabliet

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.