

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Belgija	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycycline	20 mg	tablete	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Belgija	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Hrvaška	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Hrvaška	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxycycline	250 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Češka republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Češka republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Danska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Danska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycycline	100 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Francija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Francija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Francija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxycycline	250 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Nemčija	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Grčija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Grčija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Grčija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxycycline	250 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Irska	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Irska	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Italija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg compresse per cani e gatti	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Italija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg compresse per cani	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Italija	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg compresse per cani	Doxycycline	250 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Litva	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletės	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Litva	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletės	Doxycycline	100 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Luksemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Luksemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Norveška	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Norveška	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycycline	100 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Portugalska	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Portugalska	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Portugalska	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxycycline	250 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Romunija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Romunija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Romunija	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxycycline	250 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Slovaška republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Slovaška republika	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Španija	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	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Španija	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	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Švedska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Švedska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycycline	100 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Nizozemska	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxycycline	100 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Ciljna živalska vrsta	Način uporabe zdravila
Nizozemska	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba
Velika Britanija (Severna Irska) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycycline	100 mg	tableta	Psi	Peroralna uporaba
Velika Britanija (Severna Irska) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycycline	20 mg	tableta	Mačke in psi	Peroralna uporaba

¹ Za Veliko Britanijo se od 1 januarja 2021 zakonodaja EU uporablja samo na ozemlju Severne Irske v obsegu, predvidenem v Protokolu o Irski/Severni Irski.

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Ronaxan in povezanih imen (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Ronaxan in povezana imena so tablete, ki kot učinkovino vsebujejo 20 mg, 100 mg ali 250 mg doksiciklinjevega hklata. Doksiciklin je ciklin druge generacije s širokim spektrom iz družine tetraciklinov. Deluje proti velikemu številu grampozitivnih in gramnegativnih patogenov, vključno s sevi, odpornimi proti tetraciklinom prve generacije.

Nemčija je 12. avgusta 2019 Evropski agenciji za zdravila (agenciji EMA) poslala obvestilo o napotitvi v skladu s členom 34(1) Direktive 2001/82/ES za zdravilo Ronaxan in povezana imena. Nemčija je zadevo napotila zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic EU, ki so privedle do razlik v informacijah o zdravilu za zdravilo Ronaxan in povezana imena.

Glavna področja neskladij v obstoječih informacijah o zdravilu se nanašajo na ciljne živalske vrste, indikacije, in odmerjanje.

Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) je bil zaprosen, naj poda mnenje o tej zadevi in uskladi informacije o zdravilu za zdravilo Ronaxan in povezana imena.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Ta napotitev se nanaša na 20 mg, 100 mg in 250 mg tablete zdravila Ronaxan.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.1 Ciljne živalske vrste

Za zdravilo Ronaxan 20 mg tablete so bila odobrena vsa zadevna zdravila za ciljne živalske vrste „psi in mačke“, vendar so obstajale majhne razlike v besedilu za ciljne živalske vrste „psi“. Zato je bila uskladitev ciljnih vrst „psi in mačke“ ocenjena kot sprejemljiva.

V nekaterih državah članicah je bila uskladitev s skupino „psi in mačke“ za zdravilo Ronaxan 100 mg tablete razširitev na ciljno vrsto mačke. Ker je zdravilo Ronaxan že dolgo registrirano za uporabo pri mačkah in ker na podlagi farmakovigilancijskih podatkov ni zadržkov o njegovi učinkovitosti ali varnosti, je bila tudi ta uskladitev ocenjena kot sprejemljiva.

Uporaba tablet Ronaxan 250 mg pri psih je bila odobrena pri vseh zdravilih, na katera se nanaša ta napotitev, zato imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predlagal spremembe, saj je bila že usklajena.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2: Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Indikacija za okužbe dihal

Predlagana indikacija za pse je bila: „Za zdravljenje akutnih in kroničnih okužb zgornjih dihal ter kompleksa dihalnih bolezni pri psih, vključno z rinitisom, tonzilitisom in bronhitisom, povezanih z bakterijami *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*“

Predlagana indikacija za mačke je bila: „Za zdravljenje akutnih in kroničnih okužb zgornjih dihal, vključno z rinitisom, tonzilitisom in bronhitisom, povezanih z bakterijami *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp.*“

V podporo predlagani indikaciji okužb dihal se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom skliceval na podatke o minimalni inhibicijski koncentraciji (MIK) doksiciklina za ciljne patogene, podatke o

farmakokinetiki in farmakodinamiki (PK/PD), vključno z novo analizo, vsebovano v strokovnem poročilu imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, in klinične podatke, predstavljene v prvotnih vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in v objavljeni literaturi.

Podatki o občutljivosti so bili pridobljeni iz programov spremljanja v Franciji (poročila Resapath)², Nemčiji (poročila BVL)³ ter iz študij Compath II (Morrissey, *et al* 2016⁴) in III, ki jih je izvedel Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), vključno s podatki iz največ 12 evropskih držav. Zadnji podatki so bili ocenjeni kot najpomembnejši, saj so vključevali distribucije minimalne inhibicijske koncentracije iz več držav.

Pri mačkah in psih niso bile ugotovljene klinične mejne vrednosti za bakteriji *Pasteurella* spp. in *Bordetella bronchiseptica*, vendar so bile v primerjavi z okvirno epidemiološko mejno vrednostjo za doksiciklin pri bakteriji *Pasteurella multocida* v višini 1 µg/ml in epidemiološko mejno vrednostjo za tetraciklin pri bakteriji *Bordetella bronchiseptica*, ki jo je za testiranje protimikrobne občutljivosti pridobil Evropski odbor, predstavljene minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) za izolate psov in mačk z boleznijo dihal, zbrane v zadnjih petih letih, reprezentativne za populacijo z nemutiranim tipom (MIK₉₀ na splošno ≤ 0,25 µg/ml pri vrstah *Pasteurella* spp. in *P. multocida* ter ≤ 1 µg/ml pri bakteriji *Bordetella bronchiseptica*). Poleg tega na podlagi primerjav podatkov o MIK iz programov Compath II (podatki iz obdobja 2013–2014) in Compath III (podatki iz obdobja 2017–2018), letnih poročil Resapath od leta 2013 do 2018² in poročil BVL od leta 2006/2007 do leta 2018 ni bilo pomembnih trendov o zmanjšani občutljivosti.

Glede na novo analizo PK/PD, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, bi priporočeni odmerki omogočili zdravljenje ciljnih bakterij, ki pomenijo MIK < 0,03 µg/ml pri mačkah in < 0,125 µg/ml pri psih. Z uporabo teh mejnih vrednosti bi bila učinkovitost zdravljenja proti ciljnim patogenom pri psih le delna (v podatkih iz programa Compath III je 68 % *B. bronchiseptica* in 82 % *Pasteurella* spp. pri psih z okužbami dihal imelo MIK < 0,125 µg/ml), pri mačkah pa ni podprta (v podatkih iz programa Compath III noben izolat vrste *Pasteurella* spp. pri mačkah z okužbami dihal ni pokazal MIK < 0,03 µg/ml). To je bilo ocenjeno kot skrb vzbujajoče, vendar je bilo tudi priznано, da se v analizi PK/PD morda ne upoštevajo nekatere posebne značilnosti dihal, kot so morebitne višje koncentracije zdravila v epitelijski tekočini, ki so bile indicirane za tetraciklinski reprezentativni tigeciklin pri ljudeh (Rodvold, *et al*, 2017)⁵.

Klinične študije, ki so bile za zdravilo Ronaxan izvedene v okviru prvotnih vlog za pridobitev dovoljenja za promet in so pomembne za respiratorno indikacijo, so vključevale 14 nenadzorovanih preskušanj, izvedenih v letih 1984 in 1985, vključno z 31 psi in 101 mačko, ki so jih zdravniki ocenili kot ambulantne bolnike v praksi različnih strokovnih kliničnih zdravnikov ali nacionalnih veterinarskih šol v Nantesu in Toulousu, ter eno primerjalno preskušanje, v katerem so mačke in pse zdravili z zdravilom

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.

Ronaxan ali amoksisicilinom. Živali so zdravili z dnevnim odmerkom 10 mg na kg telesne mase v obdobju od 3 do 30 dni. Poročali so o skupni stopnji ozdravitve 85 %, z opaznim izboljšanjem pri 13 % ter neuspehom pri 2 %. Vendar pa je bila podpora učinkovitosti, pridobljeni v teh preskušanjih, ocenjena kot omejena zaradi pomanjkljivosti zasnove študije (ni bilo kontrolne skupine, pomanjkljiv opis vključitve/izključitve živali v študijo in opazovanih dogodkov učinkovitosti, odsotnost bakteriološke diagnoze in neenotno trajanje zdravljenja).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je skliceval tudi na objavljeno literaturo^{6,7,8,9,10,11} V nobeni od šestih navedenih referenc niso bili predstavljeni podatki o klinični učinkovitosti, ki bi bili pomembni za predlagano indikacijo. Vendar je bilo potrjeno, da predložena literatura podpira uporabo tetraciklinov za zdravljenje bolezni dihal pri psih in mačkah. Slednje je potrdilo tudi mednarodno združenje za sočasne nalezljive bolezni živali (ISCAID), ki priporoča uporabo doksiciklina (v predlaganem odmerku 10 mg na kg telesne mase) kot zdravila prve izbire za akutno in kronično bakterijsko okužbo zgornjih dihal pri mačkah in psih (Lappin *et al.*, 2017)¹².

Čeprav so bili predloženi podatki o učinkovitosti ocenjeni kot omejeni, je odbor CVMP menil, da se v okviru napotitve na podlagi člena 34 lahko indikacija ohrani na podlagi dobro uveljavljene uporabe in pomanjkanja dokazov o tveganju, kot so nove informacije o farmakovigilanci v zvezi s sumom na pričakovano učinkovitost. Zdravilo Ronaxan je bilo odobreno za zdravljenje okužb dihal pri mačkah in psih v vseh državah članicah, v katerih je bilo to zdravilo odobreno, pri čemer so na podlagi farmakovigilancijskih podatkov med 1. januarjem 1999 in 31. oktobrom 2020 poročali o domnevnem splošnem pomanjkanju pričakovane učinkovitosti 0,02 prizadete živali na 10 000 zdravljenih živali. Poleg tega je bilo potrjeno, da je doksiciklin v predlaganih odmerkih v mednarodnih smernicah za protimikrobno uporabo (Lappin *et al.*, 2017)¹² priporočen kot zdravilo prve izbire pri okužbah dihal pri psih in mačkah. Na podlagi tega je bilo sklenjeno, da se indikacija za zdravljenje okužb dihal pri obeh ciljnih živalskih vrstah lahko sprejme.

Usklajena indikacija, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pa ni bila v celoti ustrezna zaradi spodaj navedenega.

Niti indikacija za kompleks infekcijskih bolezni dihal pri psih (CIRDC) niti bronhitis nista bila vključena v noben nacionalno odobren povzetek glavnih značilnosti zdravila. Teh dodatkov ni bilo mogoče sprejeti, ker je namen napotitve v skladu s členom 34 uskladiti razlike med informacijami o zdravilu v različnih državah članicah, zato ni mogoče dodati novih indikacij, ki prej niso bile odobrene v nobeni državi članici.

Predlagana usklajena indikacija je vključevala akutne in kronične okužbe zgornjih dihal. Ker se v večini nacionalno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila akutna in kronična okužba nista razlikovali, predlog za razširitev indikacije, v kateri bi se posebej opredelile akutne in kronične okužbe dihal, ni bil ocenjen kot primeren.

Ker je bila predlagana indikacija proti bakteriji *Pasteurella* spp., se šteje, da ločena indikacija proti bakteriji *P. multocida* ni potrebna.

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.

Predlagano črtanje okužb spodnjih dihal je bilo ocenjeno kot vprašljivo, saj je protimikrobno zdravljenje okužb dihal pogosto indicirano le, kadar okužba prizadene spodnje dihalne poti.

Na podlagi zgoraj navedenega se je odbor CVMP v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila strinjal z naslednjo indikacijo za obe ciljni vrsti: „Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonzilitisom in bronhopulmonijo, ki jih povzročata bakteriji *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi za doksiciklin.“

Indikacija za okužbe kože

Predlagana indikacija za pse je bila: „Za zdravljenje akutnih in subakutnih površinskih okužb kože, vključno z gnojnim dermatitisom, povezanih z bakterijo *Staphylococcus* spp.“

Predlagana indikacija za mačke je bila: „Za zdravljenje akutnih in subakutnih površinskih okužb kože, vključno z gnojnim dermatitisom, povezanih z bakterijami *Pasteurella multocida*, *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp.“

V podporo predlaganim indikacijam za okužbe kože se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom skliceval na podatke o MIK doksiciklina za ciljne patogene, farmakokinetične in farmakodinamične podatke ter klinične podatke, predstavljene v prvotnih vlogah za pridobitev dovoljenja za promet in objavljeni literaturi.

Podatki o občutljivosti so bili predstavljeni predvsem iz študije Compath III, ki jo je izvedla skupina CEESA, vključno s podatki iz največ 12 evropskih držav, pa tudi iz francoskih programov spremljanja (poročila Resapath 2013–2018)².

Za stafilokoke pri psih je Inštitut za klinične in laboratorijske standarde (CLSI) določil naslednje klinične mejne vrednosti za doksiciklin pri okužbah kože in mehkih tkiv, ki jih povzroča *Staphylococcus pseudintermedius*: $\leq 0,125$ µg/ml za občutljive, 0,25 za srednje občutljive in $\geq 0,5$ za odporne. Na podlagi teh mejnih vrednosti je bilo 40,5 % izolatov iz skupine *S. intermedius*, predstavljenih v študiji Compath III (n = 440), ocenjenih kot odpornih. Visoko stopnjo odpornosti so potrdili tudi objavljeni podatki iz Francije (Ganiere *et al.* 2005)¹³ in Danske (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴, ki kažejo delež odpornosti pri psih pri *S. pseudintermedius* v višini 46 % (skupno n = 50) oziroma približno 40 % (skupno n = 93) (podatki na podlagi izolatov, zbranih med letoma 2002 in 2012). Po podatkih Resapath za *S. pseudintermedius* zaradi okužb kože in mehkih tkiv psov se je delež sevov, razvrščenih kot občutljivi, z 90 % (n = 58) v letu 2017 zmanjšal na 60 % (n = 62) v letu 2018.

Pri mačkah so bile MIK pri okužbah kože vrste *P. multocida* in *Pasteurella* spp. podobne tistim, o katerih so poročali pri okužbah dihal (MIK₅₀ = 0,12 µg/ml in MIK₉₀ = 0,25 µg/ml). Sporočeni MIK₅₀ in MIK₉₀ za stafilokoke sta bili 0,06 µg/ml in 0,5 µg/ml za vrsto *S. aureus* (n = 48), 0,06 µg/ml in 0,25 µg/ml za vrsto *S. felis* (n = 33) in za koagulaza negativne stafilokoke (n = 44) ter 0,06 µg/ml in 4 µg/ml za skupino *S. intermedius* (n = 24). Za mačke ni na voljo mejnih vrednosti, vendar bi na podlagi predložene analize PK/PD priporočeni odmerki omogočili zdravljenje ciljnih bakterij z MIK < 0,03 µg/ml pri mačkah. Uporaba te mejne vrednosti pri mačkah ni podprla učinkovitosti zdravljenja.

Klinične študije, opravljene za zdravilo Ronaxan kot del prvotne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, so vključevale 43 psov, zdravljenih zaradi pioderme ali psevdo pioderme, ter 22 psov in 10 mačk, zdravljenih zaradi abscesov, fistul ali okuženih ran. Zdravljenje je trajalo od 5 do 20 dni. Stopnja odziva je bila 56 % za piodermo in 69 % za abscese, fistule ali okužene rane. Podpora

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.

učinkovitosti za predlagane indikacije, pridobljene v teh preskušanjih, je bila ocenjena kot zelo omejena zaradi pomanjkljivosti zasnove študije (ni bilo kontrolne skupine, pomanjkljiv opis vključitve/izključitve živali v študijo in opazovanih dogodkov učinkovitosti, odsotnost bakteriološke diagnoze in neenotno trajanje zdravljenja). Poleg tega niso bile vključene mačke s piodermo, stopnja odziva na zdravljenje pasje pioderme pa je bila ocenjena kot nizka.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je skliceval tudi na objavljeno literaturo, vendar v nobenem od štirih navedenih virov niso bili predloženi podatki o klinični učinkovitosti, ki bi bili pomembni za predlagano indikacijo. Ugotovljeno je bilo tudi, da v smernicah ISCAID za površinski bakterijski folikulitis pri psih (Hillier *et al.*, 2014)¹⁵ doksiciklina ne priporočajo kot zdravilo prve izbire, ampak kot možnost zdravljenja druge izbire. Poleg tega je trajanje zdravljenja, priporočeno v zgoraj navedenih smernicah za površinske pasje pioderme, bistveno daljše od trajanja, odobrenega za zdravilo Ronaxan, za kožne okužbe (tj. 21 dni v primerjavi s 5–10 dnevi).

Zdravilo Ronaxan v večini držav članic, v katerih je zdravilo odobreno, ni bilo odobreno za zdravljenje kožnih okužb. Pri psih so podatki o občutljivosti pokazali, da je odpornost proti doksiciklinu pri glavnem ciljnim patogenu v Evropi pogosta (40,5 % za skupino *S. pseudintermedius*) in razširjena. Kliničnih podatkov v podporo učinkovitosti pri predlagani indikaciji za uporabo je bilo malo, poleg tega pa ni bilo jasno, ali odobreno trajanje zdravljenja zadostuje. Predloženi podatki o farmakokinetiki in farmakodinamiki za mačke niso podprli predlagane indikacije kože, prav tako pa tudi niso bili predloženi klinični podatki, pomembni za predlagano indikacijo. Učinkovitost zdravila Ronaxan v predlaganem režimu odmerjanja za predlagano indikacijo pri psih in mačkah ni bila zadostno podprta, kar je bilo ocenjeno kot posebno zaskrbljujoče glede protimikrobne učinkovine ob upoštevanju tveganja za razvoj odpornosti. Na podlagi tega je odbor CVMP menil, da je razmerje med tveganji in koristmi za predlagane indikacije za kožo pri psih in mačkah negativno in naj se te indikacije opustijo.

Indikacija za erlihiozo

Zdravljenje vektorskih nalezljivih bolezni, povezanih z bakterijo *Ehrlichia canis*, je bilo odobreno v številnih državah članicah, odobritev pa je temeljila na podatkih iz literature.

V podporo indikaciji za zdravljenje vektorskih nalezljivih bolezni, povezanih z bakterijo *E. canis*, pri psih se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom skliceval na podatke o učinkovitosti iz objavljene literature, ki so vključevali eksperimentalne in naravne okužbe. Na voljo je bilo osem poročil s psi, ki so bili eksperimentalno okuženi z bakterijo *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Velikosti skupin so bile na splošno majhne, časovni razporedi zdravljenja pa so se med študijami razlikovali. Le v dveh poročilih je bil uporabljen predlagani način odmerjanja doksiciklina. V teh dveh študijah je bilo ozdravljenih 8 od 10 oziroma 4 od 5 psov (kar je bilo potrjeno z negativnim rezultatom verižne reakcije s polimerazo (PCR)). V preostalih študijah je bil doksiciklin uporabljen v manjših odmerkih ali razdeljen v dva

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.

dnevna odmerka ali s krajšim trajanjem zdravljenja. V te eksperimentalne študije niso bile vključene kontrolne skupine.

Zaradi pomanjkljivosti v zasnovi študije in poročanju je bilo ocenjeno, da te eksperimentalne študije podpirajo samo predlagano indikacijo zdravljenja vektorskih nalezljivih bolezni, povezanih z bakterijo *E. canis* pri psih. Kljub temu je bilo videti, da se je klinično stanje psov s kliničnimi znaki pasje monocitne erlihioze (CME) v teh eksperimentalnih študijah v nekaj dneh po začetku zdravljenja z doksiciklinom izboljšalo.

Predložena so bila štiri poročila o študijah na naravno okuženih psih. V eni od teh študij (Breitschwerdt *et al.* (1998b))²⁴), je bilo videti, da je zdravljenje z doksiciklinom pozdravilo štiri pse, okužene z bakterijo *E. canis* (kar je bilo potrjeno z negativnim rezultatom PCR). Vendar je bil eden od psov po šestmesečnem spremljanju ponovno pozitiven, in ponovne okužbe ni bilo mogoče izključiti. Videti je bilo, da se psi v tej študiji klinično odzivajo na zdravljenje.

V drugi študiji (Sainz *et al.* (2000))²⁵ je bila diagnoza postavljena na podlagi serologije, ki je veljala za pomanjkljivost te študije, saj diagnoza ni bila potrjena s PCR, za *Ehrlichia* spp. pa je znano, da kaže navzkrižno reaktivnost pri serologiji, zato okužbe z drugimi vrstami razen vrste *E. canis* ni bilo mogoče izključiti. Od vključenih 93 psov jih je bilo 32 zdravljenih z doksiciklinom v predlaganih odmerkih. Pri psih z nespecifičnimi znaki je bilo izboljšanje običajno v kratkem času (tj. v 1–2 dneh), število trombocitov pa se je vrnilo na normalno raven. Podatki o očistku bakterije *E. canis* niso bili predstavljeni.

Tretja študija (Van der Krogt (2010))²⁶ je vključevala 50 psov z domnevno okužbo z bakterijo *E. canis* z otoka Curaçao. Diagnoza je bila postavljena na podlagi kliničnih znakov, hematologije in/ali hitrega testa za protitelesa imunoglobulin G. Tako ni bilo za vse vključene primere potrjeno, da so dejansko okuženi z bakterijo *E. canis*. Pse so zdravili z doksiciklinom (5–10 mg na kg telesne mase na dan) v obdobju od enega do treh tednov. Na podlagi te študije ni bilo mogoče izpeljati dokončnih zaključkov zaradi nejasnosti v zvezi z diagnozo in dolžino zdravljenja glede na izid (za nadaljnje analize je bilo na voljo zelo malo psov).

Četrto poročilo (Villaescusa *et al.* (2015))²⁷ je vključevalo 20 psov s CME, naravno okuženih z bakterijo *E. canis*. Diagnoza je temeljila na kliničnih znakih in serologiji ali PCR. Pse so zdravili v skladu s predlaganim odmerjanjem in večina zdravljenih psov je klinično okrevala.

Na splošno so podatki iz literature, ki jih je navedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zagotovili omejeno podporo predlagani indikaciji za *E. canis* pri psih. Ustrezni podatki o občutljivosti ni bilo, prav tako ni bilo na voljo nadzorovanih kliničnih preskušanj, ki bi podprli indikacijo. Na voljo je bilo nekaj primerov, ki so kazali na klinično izboljšanje pri psih z akutno ali subklinično CME, zdravljenih z doksiciklinom v predlaganem odmerku. Vendar pa je odbor CVMP priznal, da je bilo zdravilo Ronaxan indicirano za zdravljenje okužb z bakterijo *E. canis* v več državah članicah, pri čemer ni imel zadržkov glede pomanjkanja učinkovitosti, o katerem so poročali. Zato je odbor CVMP zaključil, da je indikacija za zdravljenje pasje erlihioze, ki jo povzroča bakterija *Ehrlichia canis*, sprejemljiva za usklajen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

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.

V podporo indikaciji za zdravljenje vektorskih nalezljivih bolezni, povezanih z bakterijo *E. canis*, pri mačkah se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom skliceval na podatke o učinkovitosti iz objavljene literature, ki jo sestavlja sedem poročil^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tri poročila so bile študije primerov ali majhne serije primerov, ki so vključevali mačke z granulocitno erlihiozo, ki jo povzroča *Anaplasma phagocytophilum*, zato niso bile relevantne. Dve poročili sta bili revizijski poročili in nista vsebovali lastniških podatkov. V podporo predlagani indikaciji sta ostali dve poročili.

V publikaciji Beaufils (1999)²⁸ je opisana študija, ki je vključevala 11 mačk s kliničnimi znaki in pozitivno serologijo za bakterijo *E. canis*. Z doksiciklinom so zdravili sedem mačk. Mačke so bile po nekaj dneh zdravljenja klinično ozdravljene. Znano je, da je protitelesa proti rikecijskim okužbam mogoče odkriti z imunofluorescenčnim in encimskim imunskim testom (ELISA), vendar pa lahko *E. canis* navzkrižno reagira z drugimi vrstami bakterije *Ehrlichia*. V tej študiji niso uporabili metode PCR za potrditev primerov, kar se šteje za pomanjkljivost.

V objavi Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ so bile vključene 3 mačke, naravno okužene z bakterijo *E. canis* (sevi iz ZDA) in zdravljene z doksiciklinom. Vse mačke so bile negativne za specifična protitelesa proti bakteriji *E. canis*, vendar je bila okužba z bakterijo *E. canis* potrjena z metodo PCR. Mačke so bile zdravljene z doksiciklinom v večjih odmerkih, kot je trenutno predlagano. Vse mačke so sočasno prejemale druga zdravila, vključno s prednizolonom, ki lahko vplivajo na rezultate. Stanje pri mačkah se je v nekaj dneh po začetku zdravljenja klinično izboljšalo.

Podatki, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so zagotovili zelo omejeno podporo predlagani indikaciji za zdravljenje okužbe z bakterijo *E. canis* pri mačkah. V podporo odmerku in učinkovitosti ni bilo na voljo nobenih farmakokinetičnih ali ustreznih podatkov o farmakodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih v podporo indikaciji, ki se je opirala na zelo malo poročil o primerih. Podatki izvirajo iz Evrope samo v enem poročilu, ki vključuje 11 mačk, diagnoza v teh primerih pa je bila postavljena le iz serološke preiskave in tako ni bilo mogoče izključiti navzkrižne reakcije z drugimi vrstami rodu *Ehrlichia*. Bakteriološka ozdravitev po zdravljenju je negotova, vendar verjetno ni dokončana pri vseh zdravljenih mačkah. Zaradi teh pomanjkljivosti je odbor CVMP zaključil, da je treba indikacijo za erlihiozo mačk izpustiti.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.3: Kontraindikacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal seznam kontraindikacij (preobčutljivost, ledvična ali jetrna insuficienca, bolezni, povezane z bruhanjem ali motnjami pri požiranju, znana fotosenzitivnost, uporaba pri pasjih in mačjih mladičih pred koncem tvorbe zobnega emajla), ki so bile vse vključene v odobrene povzetke glavnih značilnosti zdravila. Odbor CVMP je zaključil, da je seznam kontraindikacij z manjšimi prilagoditvami v skladu z najnovejšo predlogo za pregled kakovosti dokumentov sprejemljiv.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.4 – Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila predlagal posebno opozorilo glede priporočil za zdravljenje okužbe z bakterijo *E. canis*, vključno z

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., Jancovick 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.

izjavo o potrebi po zdravljenju hude ali kronične erlihioze, ki traja dlje kot 28 dni. Besedilo je bilo izpeljano iz različnih poglavij predhodno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila in odbor CVMP ga je sprejel z manjšimi spremembami.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.5 – Posebni previdnostni ukrepi:

Nasvet, naj se tablete dajejo s hrano, da se prepreči bruhanje, kot je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bil sprejemljiv in je že naveden v povzetku glavnih značilnosti zdravila večine držav članic.

Trditev, da lahko uporaba tetraciklinov med razvojem zob povzroči obarvanje zob, je bila ocenjena kot sprejemljiva.

Opozorila glede protimikrobne odpornosti so bila uvedena v skladu s priporočili v smernici odbora CVMP o povzetku glavnih značilnosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo protimikrobne snovi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Besedilo, ki ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal za „Posebne previdnostne ukrepe, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“, je bilo popravljeno v skladu s smernico odbora CVMP o varnosti uporabnikov zdravil za uporabo v veterinarski medicini in zadnjo predlogo za pregled kakovosti dokumentov (QRD) ter razširjeno, da vključuje tudi informacije o tveganju za navzkrižno preobčutljivost in informacije o morebitnih neželenih učinkih v zvezi z nenamernim zaužitjem.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.6 – Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Vključeni so bili ustrezni neželeni učinki, navedeni v nacionalno odobrenih povzetkih glavnih značilnosti zdravila. Na podlagi farmakovigilančnih podatkov v obdobju trženja je bila pogostost „zelo redko“ sprejeta zaradi neželenih učinkov na prebavila. Ker ni podatkov iz zanesljivih kliničnih študij, je odbor CVMP zaključil, da je glede na široko uporabo zdravila po njegovi odobritvi verjetno na voljo bolj reprezentativna pogostost iz farmakovigilančnih podatkov.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.7: Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da ne priporoči uporabe zdravila Ronaxan med nosečnostjo in v skladu s predhodno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila, ta predlog pa je odbor CVMP podprl.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.8 Medsebojno delovanje

Glede medsebojnega delovanja z antiepileptičnimi zdravili je bilo predlagano, da se poleg barbituratov in fenitoina vključi še karbamazepin. Nadalje je bilo ugotovljeno, da je bilo v nekaterih državah članicah v povzetke glavnih značilnosti zdravila vključeno opozorilo, da lahko doksiciklin poveča učinek antitrombotičnih sredstev, saj tetraciklini zmanjšajo plazemsko aktivnost protrombina. Poleg tega je bila predlagana vključitev splošne izjave, da večvalentni kationi (kot so kalcij, magnezij, aluminij in železo) zmanjšajo absorpcijo doksiciklina, kot je navedeno v povzetkih glavnih značilnosti zdravila v več državah članicah.

Čeprav ni bila predložena nobena znanstvena literatura, ki bi utemeljila zgoraj predlagano besedilo, so opisane interakcije dobro znane v veterinarski praksi. Zato je CVMP predlagal, da se ta podatek ohrani v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

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

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.9: Odmerjanje in pot uporabe

Glede režima odmerjanja, je bil predlog za vse indikacije 10 mg na kg telesne mase na dan za pse in mačke. Predlagano trajanje zdravljenja je bilo 7 dni za akutne okužbe dihal, 10 dni za kronične okužbe dihal, 21 dni za okužbe kože in 28 dni za erlihiozo.

V podporo predlaganim odmerkom se je imetnik dovoljenja za promet skliceval na farmakokinetične/farmakodinamične lastnosti doksiciklina, kot so bile predstavljene v prvotnih vlogah za pridobitev dovoljenja za promet, novo analizo PK/PD in objavljeno literaturo.

Nova analiza PK/PD, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi odmerka 10 mg na kg telesne mase na dan, je pokazala, da je MIK za pse 0,125 µg/ml in za mačke 0,03 µg/ml pomenila verjetnost, da bo dosežena vsaj 90 % ciljna koncentracija.

Farmakokinetična/farmakodinamična analiza pri psih je nekoliko podprla učinkovitost odmerka 10 mg na kg telesne mase, čeprav so bili ugotovljeni znaki, da bi bil primernejši večji odmerek, saj mejna vrednost 0,125 µg/ml pri ciljnih patogenih ni pokrila celotne populacije z nemutiranim tipom. Vendar je bilo ugotovljeno, da je tako tudi pri večjem odmerku 20 mg na kg telesne mase, ki je bil odobren v dveh državah članicah. Pri mačkah analiza PK/PD ni podprla odmerka 10 mg na kg telesne mase zaradi večje vezave na beljakovine pri mačkah v primerjavi s psi. Poleg tega je pri večini ciljnih patogenov pri večjem odmerku 20 mg na kg telesne mase MIK nad mejno vrednostjo PK/PD (0,06 µg/ml pri odmerku 20 mg/kg).

V prvotnih vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ni bilo na voljo nobenih kliničnih študij za opredelitev odmerka. V prvotnih kliničnih preskušanjih so za zdravljenje okužb dihal in kože uporabili odmerek 10 mg na kg telesne mase na dan, vendar na podlagi teh preskušanj zaradi pomanjkljivosti v zasnovi študije ni bilo mogoče oblikovati trdnih zaključkov o učinkovitosti. Nekaj podpore za odmerek 10 mg na kg telesne mase na dan pa je mogoče pridobiti z nizom primerov, ki so bili predloženi v podporo učinkovitosti proti pasji erlihiozi. Poleg tega je bilo ugotovljeno tudi, da je v mednarodnih smernicah za soglasje o zdravljenju okužb dihal (Lappin *et al.*, 2017)¹² priporočeni odmerek 10 mg na kg telesne mase na dan.

Analiza PK/PD je torej zagotovila nekaj podpore za odmerek 10 mg na kg telesne mase na dan pri psih, ne pa tudi pri mačkah. S povečanjem odmerka na 20 mg na kg telesne mase se ne bi bistveno povečal delež bakterijskih izolatov, ki veljajo za „občutljive“ na doksiciklin pri psih in mačkah, poleg tega pa bi obstajalo tveganje, da bi povečan odmerek lahko povzročil zmanjšano gastrointestinalno toleranco na zdravilo (Savadan *et al.*, 2018)³⁵. Na podlagi tega in dejstva, da je bil odmerek 10 mg na kg telesne mase na dan v večini držav članic, v katerih se je pri psih in mačkah uporabljal že vrsto let, odobren brez zadržkov glede poročil o pomanjkanju učinkovitosti, je odbor CVMP zaključil, da se lahko odmerek 10 mg na kg telesne mase sprejme za zdravljenje okužb dihal pri psih in mačkah ter erlihioze pri psih.

Glede trajanja zdravljenja se ni zdelo primerno razširiti indikacijo za dihala tako, da bi se posebej opredelile akutne in kronične okužbe dihal, zato je odbor CVMP zaključil, da ločena priporočila za odmerjanje pri akutnih in kroničnih okužbah niso sprejeta. Na podlagi trenutno odobrenega trajanja zdravljenja je odbor CVMP zaključil, da je treba trajanje zdravljenja okužb dihal pri psih in mačkah navesti kot 5 do 10 dni. Takšno trajanje zdravljenja bi veterinarju omogočilo tudi klinično presojo, ne da bi določili daljše trajanje zdravljenja, ki morda ne bi bilo potrebno.

Pri okužbah kože je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal 21-dnevno trajanje zdravljenja glede na priporočila ISCAID (Hillier *et al.*, 2014)¹⁵. To je bilo novo trajanje zdravljenja, ki ga ne

³⁵ Savadelis MD, Day KM, Bradner JL, Wolstenholme AJ, Dzimirski 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.

vključuje nobeden od trenutno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila, zato ga v tem postopku ni bilo mogoče sprejeti. Vendar je odbor CVMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za indikacijo okužbe kože pri mačkah in psih negativno in da je treba vsako navedbo te indikacije v informacijah o zdravilu izpustiti.

Odbor CVMP je menil, da je za zdravljenje okužb z *E. canis* pri psih predlagano 28-dnevno zdravljenje, ki je bilo predhodno odobreno v več državah članicah, sprejemljivo. Čeprav je v predloženih kliničnih podatkih mogoče ugotoviti pomanjkljivosti, je odbor CVMP zaključil, da je mogoče na podlagi predloženih študij pridobiti razumno podporo za to trajanje zdravljenja.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.10 Preveliko odmerjanje

Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v poglavju 4.10 povzetka glavnih značilnosti zdravila v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila za tablete Ronaxan, je bilo združeno iz povzetkov glavnih značilnosti zdravila v vseh državah članicah, v katerih je zdravilo Ronaxan odobreno. Podatki so izhajali iz študij varnosti ciljnih živali, vključenih v prvotne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Odbor CVMP je menil, da je besedilo sprejemljivo z manjšimi spremembami.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Predlagano besedilo v tem poglavju je bilo posodobljeno v skladu s smernico odbora CVMP o povzetku glavnih značilnosti zdravila za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo protimikrobne snovi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Vključene so bile ustrezne informacije o molekularni genetiki pridobljenih podatkov o odpornosti in občutljivosti ciljnih bakterij. Odbor CVMP je zaključil, da je predlagano besedilo sprejemljivo s spremembami (tj. z dodajanjem informacij o tem, kdaj so se zbirali podatki o občutljivosti, izbrisom podatkov o občutljivosti za ciljne patogene, ki niso več vključeni v indikacije, izbrisom izjave, da sočasna odpornost ni bila ugotovljena, in izbrisom sklicevanja na mejne vrednosti PK/PD, saj je za te informacije zdravnik, ki predpisuje zdravilo, menil, da jih je težko razložiti).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 5.2: Farmakokinetika

Odbor CVMP je zaključil, da je besedilo, ki ga je za to poglavje predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glede absorpcije, porazdelitve in izločanja, sprejemljivo s spremembami.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

To vrednotenje razmerja med tveganji in koristmi se izvaja v okviru člena 34 Direktive 2001/82/ES z namenom uskladitve pogojev dovoljenja za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za zdravilo Ronaxan in povezana imena. Rezultat napotitve je popolna uskladitev informacij o zdravilu. To vrednotenje se osredotoča na vprašanja v zvezi z usklajevanjem, ki lahko spremenijo razmerje med koristmi in tveganjem.

Zdravilo Ronaxan so tablete, ki kot zdravilno učinkovino vsebujejo 20 mg, 100 mg ali 250 mg doksiciklinjevega hiklata. Doksiciklin spada v skupino tetraciklinov in deluje proti velikemu številu grampozitivnih in gramnegativnih patogenov.

Ocena koristi

Na podlagi predloženih podatkov je mogoče podpreti naslednje indikacije za zdravilo Ronaxan:

Psi:

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonzilitisom in bronhopulmonijo, ki jih povzročata bakteriji *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi za doksiciklin.

Za zdravljenje pasje erlihioze, ki jo povzroča *Ehrlichia canis*.

Mačke:

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonzilitisom in bronhopulmonijo, ki jih povzročata bakteriji *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi za doksiciklin.

V podporo indikaciji za zdravljenje okužb dihal je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil kombinacijo podatkov o občutljivosti *in vitro*, farmakokinetičnih podatkov, farmakokinetičnega/farmakodinamičnega pristopa k modeliranju, podatkov o klinični učinkovitosti iz prvotne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Ronaxan in utemeljitev iz literature.

Indikacijo za zdravljenje erlihioze pri psih podpirajo objavljeni podatki o učinkovitosti.

Režim odmerjanja je bil podprt s pristopom PK/PD, vključno s posodobljenimi podatki o občutljivosti ciljnih bakterij in/ali utemeljitvami iz literature.

Ocena tveganja

Priporočeni režimi odmerjanja niso bili višji od že odobrenih in indikacije niso bile razširjene na že odobrene. Zato ocena varnosti za ciljno živalsko vrsto, tveganja za okolje in varnosti uporabnikov ni prinesla novih vprašanj.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Usklajene informacije o zdravilu Ronaxan vsebujejo potrebne informacije za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravila.

Usklajena opozorila in previdnostni ukrepi, predlagani v informacijah o zdravilu, se štejejo za primerne za zagotovitev varnosti zdravila za ciljne živali in uporabnike.

Previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih so bili dopolnjeni z upoštevanjem trenutnih priporočil o previdnostnih ukrepih glede tveganj, povezanih s protimikrobno odpornostjo. Poleg tega so bile informacije v zvezi s podatki o odpornosti in občutljivosti ciljnih bakterij posodobljene v skladu s smernico odbora CVMP o povzetku glavnih značilnosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo protimikrobne snovi (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

V poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila je bila vključena izjava, da lahko uporaba tetraciklinov med razvojem zob povzroči obarvanje zob, v poglavju 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila pa je navedena kontraindikacija, da se zdravilo pred dokončanjem tvorbe zobnega emajla ne uporablja pri pasjih in mačjih mladičih.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Predloženi so bili podatki, ki podpirajo učinkovitost zdravila Ronaxan pri zdravljenju okužb dihal pri psih in mačkah ter erlihioze pri psih. Odpornost pri ciljnih patogenih, navedenih za indikacijo dihal, je bila ocenjena kot ugodna.

Predstavljeni niso bili nobeni podatki, zaradi katerih bi lahko dvomili, ali ciljne živali zdravilo Ronaxan dobro prenašajo, in se vprašali, ali predstavlja tveganje za uporabnike in okolje, kadar se uporablja, kot je priporočeno. V informacije o zdravilu so bili vključeni ustrezni previdnostni ukrepi.

Po proučitvi razlogov za napotitev in podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor CVMP ugotovil, da je razmerje med koristmi in tveganjem zdravila še naprej pozitivno ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu.

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je presodil, da je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in preučil vse predložene podatke;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravilo Ronaxan in povezana imena, navedena v Prilogi I, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 20 mg tablete za pse in mačke

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje:

Učinkovina:

Doksiciklin (v obliki doksiciklinijevega hiklata) 20 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Svetlo rumene do rumene, bikonveksne, okrogle tablete z razdelilno zarezo.

Tablete lahko razdelite na dva enaka dela.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi in mačke.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Psi

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

Za zdravljenje pasje erlihioze, ki jo povzroča *Ehrlichia canis*.

Mačke

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih z ledvično ali jetrno insuficienco.

Ne uporabite pri živalih z boleznimi, povezanimi z bruhanjem ali disfagijo (glejte tudi poglavje 4.6).

Ne uporabite pri živalih z znano občutljivostjo na svetlobo (glejte tudi poglavje 4.6).

Ne uporabite pri pasjih in mačjih mladičih pred zaključkom tvorjenja zobne sklenine.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Okužba z *Ehrlichia canis*: zdravljenje je treba začeti ob nastopu kliničnih znakov. Popolna eradikacija patogena ni vedno dosežena, vendar 28-dnevno zdravljenje na splošno vodi do izginotja kliničnih znakov in zmanjšanja bakterijske obremenitve. Na podlagi ocene razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja bo morda potrebno daljše zdravljenje, zlasti pri hudi ali kronični erlihiozi. Vse zdravljene živali je treba redno spremljati tudi po klinični ozdravitvi.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje in zmanjšate verjetnost draženja požiralnika.

Pri mladih živalih je treba zdravilo dajati previdno, saj lahko tetraciklini kot razred povzročijo trajno obarvanje zob, če jih uporabite med razvojem zob. Kljub temu literatura za ljudi kaže, da bo doksiciklin te anomalije povzročal manj verjetno kot drugi tetraciklini zaradi zmanjšane zmožnosti kelacije kalcija.

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnih patogenov. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in znanju o občutljivosti ciljnih patogenov na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti doksiciklinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi tetraciklini, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila mora biti skladna z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikroba zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na doksiciklin ali druge tetracikline naj se izogibajo stiku z zdravilom; pri ravnanju z zdravilom je potrebno uporabiti osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic.

V primeru draženja kože se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Nenamerno zaužitje, zlasti pri otrocih, lahko povzroči neželene učinke, kot je emeza. Pretisne omote vstavite nazaj v zunanjo ovojnino in jih shranite na varnem mestu, da preprečite nenamerno zaužitje. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

V spontanah poročilih so zelo redko poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, vključno z bruhanjem, navzeo, slinjenjem, ezofagitisom in drisko.

Pri zdravljenju s tetraciklini se lahko po izpostavljenosti intenzivni sončni svetlobi ali ultravijolični svetlobi pojavita občutljivost za svetlobo in fotodermatitis. (Glejte tudi poglavje 4.3.)

Uporaba tetraciklinov med razvojem zob lahko povzroči obarvanje zob.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni ali embriotoksični učinki doksiciklina. Ker pa pri ciljnih živalskih vrstah ni na voljo nobenih podatkov, se uporaba med brejostjo ne priporoča.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksiciklina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi antibiotiki, zlasti baktericidnimi zdravili, kot so β -laktami. Pojavi se lahko navzkrižna odpornost na tetracikline.

Pri sočasnem dajanju barbituratov, fenitoina in karbamazepinov se razpolovni čas doksiciklina zmanjša.

Pri živalih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, bodo morda potrebne prilagoditve odmerka, saj tetraciklini zmanjšajo aktivnost protrombina v plazmi.

Izogibajte se hkratni uporabi peroralnih absorbentov, antacidov in pripravkov z večvalentnimi kationi, saj ti zmanjšajo razpoložljivost doksiciklina.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Za peroralno uporabo.

Odmerek je 10 mg doksiciklina na kg telesne mase na dan, kar ustreza eni tableti na 2 kg telesne mase. Da bi zagotovili pravi odmerek in se izognili premajhnemu ali prevelikemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za prilagoditev odmerka lahko tablete razdelite na dva enaka dela. Odmerek lahko razdelite in date dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se lahko po oceni razmerja korist- tveganje, ki jo izvede veterinar, prilagodi glede na klinični odziv.

Bolezen	Shema odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Okužba dihalnega trakta	10 mg/kg na dan	5–10 dni
Pasja erlihioza	10 mg/kg na dan	28 dni

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)

Pri psih se lahko pri 5-kratnem priporočenem odmerku pojavi bruhanje. Pri 5-kratnem prevelikem odmerku so pri psih poročali o povišanih ravneh ALT, GGT, ALP in skupnega bilirubina.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; tetraciklini.

Oznaka ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Doksiciklin je antibiotik širokega spektra iz razreda tetraciklinov, ki deluje proti številnim grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam, vključno z aerobnimi in anaerobnimi vrstami.

Doksiciklin zavira sintezo bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomske podenote 30-S. To vpliva na vezavo aminoaceta-tRNA na mesto sprejema na kompleksu ribosomov mRNA in preprečuje združevanje aminokislin v podolgovate peptidne verige; doksiciklin ima pretežno bakteriostatično aktivnost.

Doksiciklin v bakterijsko celico vstopi z aktivnim prenosom in pasivno difuzijo.

Glavni mehanizmi pridobljene odpornosti na antibiotike iz razreda tetraciklinov vključujejo aktivni izliv in ribosomsko zaščito. Tretji mehanizem je encimsko propadanje. Gene, ki posredujejo pri odpornosti, lahko prenašajo plazmidi ali transpozini, kot so npr. *tet(M)*, *tet(O)* in *tet(B)*, ki jih najdemo v grampozitivnih in gramnegativnih organizmih, vključno s kliničnimi izolati.

Navzkrižna odpornost proti drugim tetraciklinom je pogosta, vendar je odvisna od mehanizma, ki povzroča odpornost. Zaradi večje topnosti v maščobi in večje sposobnosti prehajanja skozi celične

membrane (v primerjavi s tetraciklinom) doksiciklin ohrani določeno stopnjo učinkovitosti proti mikroorganizmom s pridobljeno odpornostjo na tetracikline prek izlivnih črpalk. Kljub temu pa odpornost, pri kateri posredujejo ribosomske zaščitne beljakovine, povzroča navzkrižno odpornost proti doksiciklinu.

Med letoma 2017 in 2018 so bile v okviru evropskih nadzornih študij zbrane naslednje vrednosti MIC za ciljne bakterije:

Bakterijski patogen	Izhodišče (število preizkušenih sevov)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pes – dihala (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Mačka – dihala (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Pes – dihala (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Mačka – dihala (77)	0,12	0,25

Podatki o dovzetnosti *Ehrlichia canis* na antibiotike so omejeni.

5.2 Farmakokinetični podatki

Absorpcija

Biološka uporabnost doksiciklina po peroralnem dajanju je 45 % pri psih in 48 % pri mačkah. Največje koncentracije 4,5 µg/ml (psi) in 3,8 µg/ml (mačke) so dosežene v 3 urah po peroralnem dajanju, kar dokazuje hitro absorpcijo doksiciklina iz prebavil.

Porazdelitev

Doksiciklin se obsežno porazdeli po organizmu zaradi svojih fizikalnih in kemijskih lastnosti, saj je izjemno topen v maščobi. Volumen porazdelitve je 1,72 l/kg pri psih in 0,9 l/kg pri mačkah, kar podpira difuzijo doksiciklina iz krvi v tkiva. V literaturi poročajo o vezavi na beljakovine pri psih, in sicer 91,75 % ± 0,63 in 91,4 %. V literaturi poročajo, da je pri mačkah vezava na beljakovine 98,35 % (+/-0,24).

Koncentracije v tkivu, z izjemo kože, so običajno višje od koncentracij v plazmi, vključno z organi izločanja (jetra, ledvice in črevesje) in pljuči.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja po enkratnem dajanju (T_{1/2}) pri psih je 7,84 ure in pri mačkah 5,82 ure. V nespremenjeni aktivni obliki (90 %) se izloči z blatom (približno 75 %), urinom (približno 25 %) in manj kot 5 % prek žolčevodov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Celuloza, mikrokristalna
Magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.
Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (kompleks polivinil klorid acetil klorid in aluminijeva folija) z 10 tabletami, pakiran v kartonsko škatlo.

Kartonska škatla, ki vsebuje 2 pretisna omota po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 5 pretisnih omotov po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 10 pretisnih omotov po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 50 pretisnih omotov po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 100 pretisnih omotov po 10 tablet

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET)

Izpolni država članica.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolni država članica.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla za 2 x 10 tablet, 5 x 10 tablet, 10 x 10 tablet, 50 x 10 tablet in 100 x 10 tablet****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

<Izmišljeno ime> 20 mg tablete za pse in mačke
doksiciklinjev hiklat

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

Ena tableta vsebuje:
Doksiciklin (v obliki doksiciklinjevega hiklata) 20 mg

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

4. VELIKOST PAKIRANJA

2 x 10 tablet
5 x 10 tablet
10 x 10 tablet
50 x 10 tablet
100 x 10 tablet

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi in mačke

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.
Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI” IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izpolni država članica.

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET)

Izpolni država članica.

17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serijska {številka}

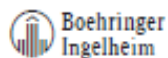
PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot z 10 tabletami

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 20 mg tablete za pse in mačke
doksiciklinijev hiklat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM



3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
<Izmišljeno ime> 20 mg tablete za pse in mačke

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:
Izpolni država članica.

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Francija

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 20 mg tablete za pse in mačke
doksiciklinjev hiklat

3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN(E)

Ena tableta vsebuje:

Učinkovina:

Doksiciklin (v obliki doksiciklinjevega hiklata) 20 mg

Svetlo rumene do rumene, bikonveksne, okrogle tablete z razdelilno zarezo.
Tablete lahko razdelite na dva enaka dela.

4. INDIKACIJA(E)

Psi

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

Za zdravljenje pasje erlihioze (bolezen, ki jo prenašajo klopi), ki jo povzroča *Ehrlichia canis*.

Mačke

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih z ledvično ali jetrno insuficienco.

Ne uporabite pri živalih z boleznimi, povezanimi z bruhanjem, ali disfagijo (težave s požiranjem) (glejte tudi poglavje »Neželeni učinki«).

Ne uporabite pri živalih z znano občutljivostjo na svetlobo (glejte tudi poglavje »Neželeni učinki«).

Ne uporabite pri pasjih in mačjih mladičih pred zaključkom tvorjenja zobne sklenine.

6. NEŽELENI UČINKI

V spontanah poročilih so zelo redko poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, vključno z bruhanjem, navzeo (znak, da je morda žival bolna) slinjenjem (salivacijo), ezofagitisom (draženje požiralnika) in drisko. Po izpostavljenosti intenzivni sončni svetlobi ali ultravijolični svetlobi lahko po zdravljenju s tetraciklini pride do občutljivosti za svetlobo in fotodermatitisa (draženje kože). (Glejte tudi poglavje »Kontraindikacije«).

Uporaba tetraciklina med razvojem zob lahko povzroči obarvanje zob.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi in mačke.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Odmerek je 10 mg doksiciklina na kg telesne mase na dan, kar ustreza eni tableti na 2 kg telesne mase.

Odmerek lahko razdelite in date dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se lahko po oceni korist-tveganje, ki jo izvede veterinar, prilagodi glede na klinični odziv.

Bolezen	Shema odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Okužba dihalnega trakta	10 mg/kg na dan	5–10 dni
pasja erlihioza	10 mg/kg na dan	28 dni

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Da bi zagotovili pravilen odmerek in se izognili premajhnemu ali prevelikemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za prilagoditev odmerka lahko tablete razdelite na dva enaka dela. Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje.

10. KARENCA

Ni smiselno.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na zunanji ovojnini po EXP. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Za veterinarja

Okužba z *Ehrlichia canis*: zdravljenje je treba začeti ob nastopu kliničnih znakov. Popolna eradikacija patogena ni vedno dosežena, vendar 28-dnevno zdravljenje na splošno vodi do izginotja kliničnih znakov in zmanjšanja bakterijske obremenitve. Na podlagi ocene razmerja korist/veganje odgovornega veterinarja bo morda potrebno daljše zdravljenje, zlasti pri hudi ali kronični erlihiozi. Vse zdravljene živali je treba redno spremljati tudi po klinični ozdravitvi.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje in zmanjšate verjetnost draženja požiralnika.

Pri mladih živalih je treba zdravilo dajati previdno, saj lahko tetraciklini kot razred povzročijo trajno obarvanje zob, če jih uporabite med razvojem zob. Kljub temu literatura za ljudi kaže, da bo doksiciklin te anomalije povzročal manj verjetno kot drugi tetraciklini zaradi zmanjšane zmožnosti kelacije kalcija.

Za veterinarja

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnih patogenov. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in znanju o občutljivosti ciljnih patogenov na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila ki ni v skladu z navodili v navodil za uporabo, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti doksiciklinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi tetraciklini, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila mora biti skladna z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikroba zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na doksiciklin ali druge tetracikline naj se izogibajo stiku z zdravilom; pri ravnanju z zdravilom je potrebno uporabiti osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic.

V primeru draženja kože se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Nenamerno zaužitje, zlasti pri otrocih, lahko povzroči neželene učinke, kot je emeza. Pretisne omote vstavite nazaj v zunanjo ovojnino in jih shranite na varnem mestu, da preprečite nenamerno zaužitje. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Brejest in laktacija

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni ali embriotoksični učinki doksiciklina (malformacije ali deformacije zarodka). Ker pa pri ciljnih živalskih vrstah ni na voljo nobenih podatkov, se uporaba med brejestjo ne priporoča.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/veganje odgovornega veterinarja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksiciklina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi antibiotiki, zlasti baktericidnimi zdravili, kot so β -laktami (npr. penicilin, ampicilin). Pojavi se lahko navzkrižna odpornost na tetracikline.

Razpolovni čas doksiciklina se s sočasnim jemanjem barbituratov (nekaterih vrst pomirjeval ali poživljujočih snovi), fenitoina in karbamazepinov (dve vrsti antiepileptičnih zdravil) zmanjša.

Pri živalih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje (zdravila za redčenje krvi), bo morda treba odmere prilagoditi, saj tetraciklini zmanjšajo aktivnost protrombina v plazmi. Izogibajte se hkratni uporabi peroralnih absorbentov, antacidov (zaščita želodca) in pripravkov z večvalentnimi kationi, saj ti zmanjšajo razpoložljivost doksiciklina.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi)

Pri psih se lahko pri 5-kratnem priporočenem odmerku pojavi bruhanje. Pri 5-kratnem prevelikem odmerku so pri psih poročali o povišanih ravneh ALT, GGT, ALP in skupnega bilirubina.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEVE NAVODIL ZA UPORABO

Izpolni država članica.

15. DRUGE INFORMACIJE

Velikosti pakiranja:

2 x 10 tablet, 5 x 10 tablet, 10 x 10 tablet, 50 x 10 tablet in 100 x 10 tablet.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na krajevno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 100 mg tablete za pse in mačke

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje:

Učinkovina:

Doksiciklin (v obliki doksiciklinijevega hiklata) 100 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Svetlo rumene do rumene, bikonveksne, okrogle tablete z razdelilno zarezo.

Tablete lahko razdelite na dva enaka dela.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi in mačke.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Psi

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

Za zdravljenje pasje erlihioze, ki jo povzroča *Ehrlichia canis*.

Mačke

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih z ledvično ali jetrno insuficienco.

Ne uporabite pri živalih z boleznimi, povezanimi z bruhanjem ali disfagijo (glejte tudi poglavje 4.6).

Ne uporabite pri živalih z znano občutljivostjo na svetlobo (glejte tudi poglavje 4.6).

Ne uporabite pri pasjih in mačjih mladičih pred zaključkom tvorjenja zobne sklenine.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Okužba z *Ehrlichia canis*: zdravljenje je treba začeti ob nastopu kliničnih znakov. Popolna eradikacija patogena ni vedno dosežena, vendar 28-dnevno zdravljenje na splošno vodi do izginotja kliničnih znakov in zmanjšanja bakterijske obremenitve. Na podlagi ocene razmerja korist/veganje odgovornega veterinarja bo morda potrebno daljše zdravljenje, zlasti pri hudi ali kronični erlihiozi. Vse zdravljene živali je treba redno spremljati tudi po klinični ozdravitvi.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje in zmanjšate verjetnost draženja požiralnika.

Pri mladih živalih je treba zdravilo dajati previdno, saj lahko tetraciklini kot razred povzročijo trajno obarvanje zob, če jih uporabite med razvojem zob. Kljub temu literatura za ljudi kaže, da bo doksiciklin te anomalije povzročal manj verjetno kot drugi tetraciklini zaradi zmanjšane zmožnosti kelacije kalcija.

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnih patogenov. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in znanju o občutljivosti ciljnih patogenov na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti doksiciklinu in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi tetraciklini, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila mora biti skladna z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikroba zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na doksiciklin ali druge tetracikline naj se izogibajo stiku z zdravilom; pri ravnanju z zdravilom je potrebno uporabiti osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic.

V primeru draženja kože se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Nenamerno zaužitje, zlasti pri otrocih, lahko povzroči neželene učinke, kot je emeza. Pretisne omote vstavite nazaj v zunanjo ovojnino in jih shranite na varnem mestu, da preprečite nenamerno zaužitje. V primeru nenamerne zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

V spontanah poročilih so zelo redko poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, vključno z bruhanjem, navzeo, slinjenjem, ezofagitisom in drisko.

Pri zdravljenju s tetraciklini se lahko po izpostavljenosti intenzivni sončni svetlobi ali ultravijolični svetlobi pojavita občutljivost za svetlobo in fotodermatitis. (Glejte tudi poglavje 4.3.)

Uporaba tetraciklinov med razvojem zob lahko povzroči obarvanje zob.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni ali embriotoksični učinki doksiciklina. Ker pa pri ciljnih živalskih vrstah ni na voljo nobenih podatkov, se uporaba med brejostjo ne priporoča.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/veganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksiciklina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi antibiotiki, zlasti baktericidnimi zdravili, kot so β -laktami. Pojavi se lahko navzkrižna odpornost na tetracikline.

Pri sočasnem dajanju barbituratov, fenitoina in karbamazepinov se razpolovni čas doksiciklina zmanjša.

Pri živalih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, bodo morda potrebne prilagoditve odmerka, saj tetraciklini zmanjšajo aktivnost protrombina v plazmi.

Izogibajte se hkratni uporabi peroralnih absorbentov, antacidov in pripravkov z večvalentnimi kationi, saj ti zmanjšajo razpoložljivost doksiciklina.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Za peroralno uporabo.

Odmerek je 10 mg doksiciklina na kg telesne mase na dan, kar ustreza eni tableti na 10 kg telesne mase. Da bi zagotovili pravilen odmerek in se izognili premajhnemu ali prevelikemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za prilagoditev odmerka lahko tablete razdelite na dva enaka dela. Odmerek lahko razdelite in date dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se lahko po oceni razmerja korist-tveganje, ki jo izvede veterinar, prilagodi glede na klinični odziv.

Bolezen	Shema odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Okužba dihalnega trakta	10 mg/kg na dan	5–10 dni
Pasja erlihioza	10 mg/kg na dan	28 dni

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)

Pri psih se lahko pri 5-kratnem priporočenem odmerku pojavi bruhanje. Pri 5-kratnem prevelikem odmerku so pri psih poročali o povišanih ravneh ALT, GGT, ALP in skupnega bilirubina.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; tetraciklini.

Oznaka ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Doksiciklin je antibiotik širokega spektra iz razreda tetraciklinov, ki deluje proti številnim grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam, vključno z aerobnimi in anaerobnimi vrstami.

Doksiciklin zavira sintezo bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomske podenote 30-S. To vpliva na vezavo aminoaceta-tRNA na mesto sprejema na kompleksu ribosomov mRNA in preprečuje združevanje aminokislin v podolgovate peptidne verige; doksiciklin ima pretežno bakteriostatično aktivnost.

Doksiciklin v bakterijsko celico vstopi z aktivnim prenosom in pasivno difuzijo.

Glavni mehanizmi pridobljene odpornosti na antibiotike iz razreda tetraciklinov vključujejo aktivni izliv in ribosomsko zaščito. Tretji mehanizem je encimsko propadanje. Gene, ki posredujejo pri odpornosti, lahko prenašajo plazmidi ali transpozini, kot so npr. *tet(M)*, *tet(O)* in *tet(B)*, ki jih najdemo v grampozitivnih in gramnegativnih organizmih, vključno s kliničnimi izolati.

Navzkrižna odpornost proti drugim tetraciklinom je pogosta, vendar je odvisna od mehanizma, ki povzroča odpornost. Zaradi večje topnosti v maščobi in večje sposobnosti prehajanja skozi celične

membrane (v primerjavi s tetraciklinom) doksiciklin ohrani določeno stopnjo učinkovitosti proti mikroorganizmom s pridobljeno odpornostjo na tetracikline prek izlivnih črpalk. Kljub temu pa odpornost, pri kateri posredujejo ribosomske zaščitne beljakovine, povzroča navzkrižno odpornost proti doksiciklinu.

Med letoma 2017 in 2018 so bile v okviru evropskih nadzornih študij zbrane naslednje vrednosti MIC za ciljne bakterije:

Bakterijski patogen	Izhodišče (število preizkušenih sevov)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pes – dihala (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Mačka – dihala (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Pes – dihala (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Mačka – dihala (77)	0,12	0,25

Podatki o dovzetnosti *Ehrlichia canis* na antibiotike so omejeni.

5.2 Farmakokinetični podatki

Absorpcija

Biološka uporabnost doksiciklina po peroralnem dajanju je 45 % pri psih in 48 % pri mačkah. Največje koncentracije 4,5 µg/ml (psi) in 3,8 µg/ml (mačke) so dosežene v 3 urah po peroralnem dajanju, kar dokazuje hitro absorpcijo doksiciklina iz prebavil.

Porazdelitev

Doksiciklin se obsežno porazdeli po organizmu zaradi svojih fizikalnih in kemijskih lastnosti, saj je izjemno topen v maščobi. Volumen porazdelitve je 1,72 l/kg pri psih in 0,9 l/kg pri mačkah, kar podpira difuzijo doksiciklina iz krvi v tkiva. V literaturi poročajo o vezavi na beljakovine pri psih, in sicer 91,75 % ± 0,63 in 91,4 %. V literaturi poročajo, da je pri mačkah vezava nabeljakovine 98,35 % (+/-0,24).

Koncentracije v tkivu, z izjemo kože, so običajno višje od koncentracij v plazmi, vključno z organi izločanja (jetra, ledvice in črevesje) in pljuči.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja po enkratnem dajanju (T_{1/2}) pri psih je 7,84 ure in pri mačkah 5,82 ure. V nespremenjeni aktivni obliki (90 %) se izloči z blatom (približno 75 %), urinom (približno 25 %) in manj kot 5 % prek žolčevodov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Celuloza, mikrokristalna
Magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.
Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (kompleks polivinil klorid acetil klorid in aluminijeva folija) z 10 ali 50 tabletami, pakiran v kartonsko škatlo.

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 pretisna omota po 50 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 2 pretisna omota po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 5 pretisnih omotov po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 10 pretisnih omotov po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 50 pretisnih omotov po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 100 pretisnih omotov po 10 tablet

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET)

Izpolni država članica.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolni država članica.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Kartonska škatla za 1 x 50 tablet, 2 x 10 tablet, 5 x 10 tablet, 10 x 10 tablet, 50 x 10 tablet
in 100 x 10 tablet

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 100 mg tablete za pse in mačke
doksiciklinjev hiklat

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

Ena tableta vsebuje:
Doksiciklin (v obliki doksiciklinjevega hiklata) 100 mg

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

4. VELIKOST PAKIRANJA

1 x 50 tablets
2 x 10 tablet
5 x 10 tablet
10 x 10 tablet
50 x 10 tablet
100 x 10 tablet

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi in mačke

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.
Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izpolni država članica.

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET)

Izpolni država članica.

17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

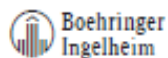
PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot z 10 tabletami in 50 tabletami

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 100 mg tablete za pse in mačke
doksiciklinijev hiklat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM



3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
<Izmišljeno ime> 100 mg tablete za pse in mačke

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:
Izpolni država članica.

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Francija

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 100 mg tablete za pse in mačke
doksiciklinjev hiklat

3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN(E)

Ena tableta vsebuje:

Učinkovina:

Doksiciklin (v obliki doksiciklinjevega hiklata) 100 mg

Svetlo rumene do rumene, bikonveksne, okrogle tablete z razdelilno zarezo.
Tablete lahko razdelite na dva enaka dela.

4. INDIKACIJA(E)

Psi

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

Za zdravljenje pasje erlihioze (bolezen, ki jo prenašajo klopi), ki jo povzroča *Ehrlichia canis*.

Mačke

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih z ledvično ali jetrno insuficienco.

Ne uporabite pri živalih z boleznimi, povezanimi z bruhanjem, ali disfagijo (težave s požiranjem) (glejte tudi poglavje »Neželeni učinki«).

Ne uporabite pri živalih z znano občutljivostjo na svetlobo (glejte tudi poglavje »Neželeni učinki«).

Ne uporabite pri pasjih in mačjih mladičih pred zaključkom tvorjenja zobne sklenine.

6. NEŽELENI UČINKI

V spontanah poročilih so zelo redko poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, vključno z bruhanjem, navzeo (znak, da je morda žival bolna) slinjenjem (salivacijo), ezofagitisom (draženje požiralnika) in drisko. Po izpostavljenosti intenzivni sončni svetlobi ali ultravijolični svetlobi lahko po zdravljenju s tetraciklini pride do občutljivosti za svetlobo in fotodermatitisa (draženje kože). (Glejte tudi poglavje »Kontraindikacije«).

Uporaba tetraciklina med razvojem zob lahko povzroči obarvanje zob.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki še niso navedene v tem navodilu za uporabo ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi in mačke.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Odmerek je 10 mg doksiciklina na kg telesne mase na dan, kar ustreza eni tableti na 10 kg telesne mase.

Odmerek lahko razdelite in date dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se lahko po oceni korist-tveganje, ki jo izvede veterinar, prilagodi glede na klinični odziv.

Bolezen	Shema odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Okužba dihalnega trakta	10 mg/kg na dan	5–10 dni
pasja erlihioza	10 mg/kg na dan	28 dni

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Da bi zagotovili pravilen odmerek in se izognili premajhnemu ali prevelikemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za prilagoditev odmerka lahko tablete razdelite na dva enaka dela. Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje.

10. KARENCA

Ni smiselno.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na zunanji ovojnini po EXP. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Za veterinarja

Okužba z *Ehrlichia canis*: zdravljenje je treba začeti ob nastopu kliničnih znakov. Popolna eradikacija patogena ni vedno dosežena, vendar 28-dnevno zdravljenje na splošno vodi do izginotja kliničnih znakov in zmanjšanja bakterijske obremenitve. Na podlagi ocene razmerja koristtveganja odgovornega veterinarja bo morda potrebno daljše zdravljenje, zlasti pri hudi ali kronični erlihiozi. Vse zdravljene živali je treba redno spremljati tudi po klinični ozdravitvi.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje in zmanjšate verjetnost draženja požiralnika.

Pri mladih živalih je treba zdravilo dajati previdno, saj lahko tetraciklini kot razred povzročijo trajno obarvanje zob, če jih uporabite med razvojem zob. Kljub temu literatura za ljudi kaže, da bo doksiciklin te anomalije povzročal manj verjetno kot drugi tetraciklini zaradi zmanjšane zmožnosti kelacije kalcija.

Za veterinarja

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnih patogenov. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in znanju o občutljivosti ciljnih patogenov na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila ki ni v skladu z navodili v navodil za uporabo, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti doksiciklinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi tetraciklini, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila mora biti skladna z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikroba zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na doksiciklin ali druge tetracikline naj se izogibajo stiku z zdravilom; pri ravnanju z zdravilom je potrebno uporabiti osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic.

V primeru draženja kože se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Nenamerno zaužitje, zlasti pri otrocih, lahko povzroči neželene učinke, kot je emeza. Pretisne omote vstavite nazaj v zunanjo ovojnino in jih shranite na varnem mestu, da preprečite nenamerno zaužitje. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Brejest in laktacija

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni ali embriotoksični učinki doksiciklina (malformacije ali deformacije zarodka). Ker pa pri ciljnih živalskih vrstah ni na voljo nobenih podatkov, se uporaba med brejestjo ne priporoča.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja koristtveganja odgovornega veterinarja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksiciklina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi antibiotiki, zlasti baktericidnimi zdravili, kot so β -laktami (npr. penicilin, ampicilin). Pojavi se lahko navzkrižna odpornost na tetracikline.

Razpolovni čas doksiciklina se s sočasnim jemanjem barbituratov (nekaterih vrst pomirjeval ali poživljujočih snovi), fenitoina in karbamazepinov (dve vrsti antiepileptičnih zdravil) zmanjša.

Pri živalih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje (zdravila za redčenje krvi), bo morda treba odmere prilagoditi, saj tetraciklini zmanjšajo aktivnost protrombina v plazmi. Izogibajte se hkratni uporabi peroralnih absorbentov, antacidov (zaščita želodca) in pripravkov z večvalentnimi kationi, saj ti zmanjšajo razpoložljivost doksiciklina.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi)

Pri psih se lahko pri 5-kratnem priporočenem odmerku pojavi bruhanje. Pri 5-kratnem prevelikem odmerku so pri psih poročali o povišanih ravneh ALT, GGT, ALP in skupnega bilirubina.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEVE NAVODIL ZA UPORABO

Izpolni država članica.

15. DRUGE INFORMACIJE

Velikosti pakiranja:

1 x 50 tablet, 2 x 10 tablet, 5 x 10 tablet, 10 x 10 tablet, 50 x 10 tablet in 100 x 10 tablet.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na krajevno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 250 mg tablete za pse

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje:

Učinkovina:

Doksiciklin (v obliki doksiciklinijevega hiklata) 250 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Svetlo rumene do rumene, bikonveksne, okrogle tablete z razdelilno zarezo.

Tablete lahko razdelite na dva enaka dela.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

Za zdravljenje pasje erlihioze, ki jo povzroča *Ehrlichia canis*.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih z ledvično ali jetrno insuficienco.

Ne uporabite pri živalih z boleznimi, povezanimi z bruhanjem ali disfagijo (glejte tudi poglavje 4.6).

Ne uporabite pri živalih z znano občutljivostjo na svetlobo (glejte tudi poglavje 4.6).

Ne uporabite pri pasjih mladičih pred zaključkom tvorjenja zobne sklenine.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Okužba z *Ehrlichia canis*: zdravljenje je treba začeti ob nastopu kliničnih znakov. Popolna eradikacija patogena ni vedno dosežena, vendar 28-dnevno zdravljenje na splošno vodi do izginotja kliničnih znakov in zmanjšanja bakterijske obremenitve. Na podlagi ocene razmerja korist/veganje odgovornega veterinarja bo morda potrebno daljše zdravljenje, zlasti pri hudi ali kronični erlihiozi. Vse zdravljene živali je treba redno spremljati tudi po klinični ozdravitvi.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje in zmanjšate verjetnost draženja požiralnika.

Pri mladih živalih je treba zdravilo dajati previdno, saj lahko tetraciklini kot razred povzročijo trajno obarvanje zob, če jih uporabite med razvojem zob. Kljub temu literatura za ljudi kaže, da bo doksiciklin te anomalije povzročal manj verjetno kot drugi tetraciklini zaradi zmanjšane zmožnosti kelacije kalcija.

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnih patogenov. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in znanju o občutljivosti ciljnih patogenov na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila ki ni v skladu z navodili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti doksiciklinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi tetraciklini, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila mora biti skladna z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikroba zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na doksiciklin ali druge tetracikline naj se izogibajo stiku z zdravilom; pri ravnanju z zdravilom je potrebno uporabiti osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic.

V primeru draženja kože se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Nenamerno zaužitje, zlasti pri otrocih, lahko povzroči neželene učinke, kot je emeza. Pretisne omote vstavite nazaj v zunanjo ovojnino in jih shranite na varnem mestu, da preprečite nenamerno zaužitje. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

V spontanah poročilih so zelo redko poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, vključno z bruhanjem, navzeo, slinjenjem, ezofagitisom in drisko.

Pri zdravljenju s tetraciklini se lahko po izpostavljenosti intenzivni sončni svetlobi ali ultravijolični svetlobi pojavita občutljivost za svetlobo in fotodermatitis. (Glejte tudi poglavje 4.3.)

Uporaba tetraciklinov med razvojem zob lahko povzroči obarvanje zob.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni ali embriotoksični učinki doksiciklina. Ker pa pri ciljnih živalskih vrstah ni na voljo nobenih podatkov, se uporaba med brejostjo ne priporoča.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/veganje odgovornega veterinarja.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksiciklina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi antibiotiki, zlasti baktericidnimi zdravili, kot so β -laktami. Pojavi se lahko navzkrižna odpornost na tetracikline.

Pri sočasnem dajanju barbituratov, fenitoina in karbamazepinov se razpolovni čas doksiciklina zmanjša.

Pri živalih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, bodo morda potrebne prilagoditve odmerka, saj tetraciklini zmanjšajo aktivnost protrombina v plazmi.

Izogibajte se hkratni uporabi peroralnih absorbentov, antacidov in pripravkov z večvalentnimi kationi, saj ti zmanjšajo razpoložljivost doksiciklina.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Za peroralno uporabo.

Odmerek je 10 mg doksiciklina na kg telesne mase na dan, kar ustreza eni tableti na 25 kg telesne mase. Da bi zagotovili pravilen odmerek in se izognili premajhnemu ali prevelikemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za prilagoditev odmerka lahko tablete razdelite na dva enaka dela. Odmerek lahko razdelite in date dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se lahko po oceni razmerja korist-tveganje, ki jo izvede veterinar, prilagodi glede na klinični odziv.

Bolezen	Shema odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Okužba dihalnega trakta	10 mg/kg na dan	5–10 dni
Pasja erlihioza	10 mg/kg na dan	28 dni

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)

Pri psih se lahko pri 5-kratnem priporočenem odmerku pojavi bruhanje. Pri 5-kratnem prevelikem odmerku so pri psih poročali o povišanih ravneh ALT, GGT, ALP in skupnega bilirubina.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih; tetraciklini.
Oznaka ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Doksiciklin je antibiotik širokega spektra iz razreda tetraciklinov, ki deluje proti številnim grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam, vključno z aerobnimi in anaerobnimi vrstami.

Doksiciklin zavira sintezo bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomske podenote 30-S. To vpliva na vezavo aminoacila-tRNA na mesto sprejema na kompleksu ribosomov mRNA in preprečuje združevanje aminokislin v podolgovate peptidne verige; doksiciklin ima pretežno bakteriostatično aktivnost.

Doksiciklin v bakterijsko celico vstopi z aktivnim prenosom in pasivno difuzijo.

Glavni mehanizmi pridobljene odpornosti na antibiotike iz razreda tetraciklinov vključujejo aktivni izliv in ribosomsko zaščito. Tretji mehanizem je encimsko propadanje. Gene, ki posredujejo pri odpornosti, lahko prenašajo plazmidi ali transpozini, kot so npr. *tet(M)*, *tet(O)* in *tet(B)*, ki jih najdemo v grampozitivnih in gramnegativnih organizmih, vključno s kliničnimi izolati.

Navzkrižna odpornost proti drugim tetraciklinom je pogosta, vendar je odvisna od mehanizma, ki povzroča odpornost. Zaradi večje topnosti v maščobi in večje sposobnosti prehajanja skozi celične membrane (v primerjavi s tetraciklinom) doksiciklin ohrani določeno stopnjo učinkovitosti proti mikroorganizmom s pridobljeno odpornostjo na tetracikline prek izlivnih črpalk. Kljub temu pa odpornost, pri kateri posredujejo ribosomske zaščitne beljakovine, povzroča navzkrižno odpornost proti doksiciklinu.

Med letoma 2017 in 2018 so bile v okviru evropskih nadzornih študij zbrane naslednje vrednosti MIC za ciljne bakterije:

Bakterijski patogen	Izhodišče (<i>število preizkušenih sevov</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Pes – dihala (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Pes – dihala (27)	0,12	0.25

Podatki o dovzetnosti *Ehrlichia canis* na antibiotike so omejeni.

5.2 Farmakokinetični podatki

Absorpcija

Biološka uporabnost doksiciklina po peroralnem dajanju je 45 % pri psih. Največje koncentracije 4,5 µg/ml so dosežene v 3 urah po peroralnem dajanju, kar dokazuje hitro absorpcijo doksiciklina iz prebavil.

Porazdelitev

Doksiciklin se široko obsežno porazdeli po organizmu zaradi svojih fizikalnih in kemijskih lastnosti, saj je izjemno topen v maščobi. Volumen porazdelitve je 1,72 l/kg pri psih, kar podpira difuzijo doksiciklina iz krvi v tkiva. V literaturi poročajo o vezavi na beljakovine pri psih, in sicer 91,75 % ± 0,63 in 91,4 %. Koncentracije v tkivu, z izjemo kože, so običajno višje od koncentracij v plazmi, vključno z organi izločanja (jetra, ledvice in črevesje) in pljuči.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja po enkratnem dajanju ($T_{1/2}$) pri psih je 7,84 ure. V nespremenjeni aktivni obliki (90 %) se izloči z blatom (približno 75 %), urinom (približno 25 %) in manj kot 5 % prek žolčevodov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Celuloza, mikrokristalna
Magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.
Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (kompleks polivinil klorid acetil klorid in aluminijeva folija) z 10 tabletami, pakiran v kartonsko škatlo.

Kartonska škatla, ki vsebuje 1 pretisna omota po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 2 pretisna omota po 10 tablet
Kartonska škatla, ki vsebuje 10 pretisnih omotov po 10 tablet

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolni država članica.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonska škatla za 1 x 10 tablet, 2 x 10 tablet in 10 x 10 tablet****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

<Izmišljeno ime> 250 mg tablete za pse
doksiciklinjev hiklat

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

Ena tableta vsebuje:
Doksiciklin (v obliki doksiciklinjevega hiklata) 250 mg

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

4. VELIKOST PAKIRANJA

1 x 10 tablet
2 x 10 tablet
10 x 10 tablet

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

6. INDIKACIJA(E)**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)****10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {mesec/leto}

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.
Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI” IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Rp-Vet.

14. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Izpolni država članica.

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET)

Izpolni država članica.

17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serija {števila}

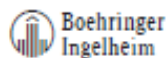
PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot z 10 tabletami

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 250 mg tablete za pse
doksiciklinijev hiklat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM



3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
<Izmišljeno ime> 250 mg tablete za pse

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:
Izpolni država članica.

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:
Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS
4 Chemin du Calquet
31000 Toulouse
Francija

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 250 mg tablete za pse
doksiciklinjev hiklat

3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN(E)

Ena tableta vsebuje:

Učinkovina:

Doksiciklin (v obliki doksiciklinjevega hiklata) 250 mg

Svetlo rumene do rumene, bikonveksne, okrogle tablete z razdelilno zarezo.
Tablete lahko razdelite na dva enaka dela.

4. INDIKACIJA(E)

Za zdravljenje okužb dihal, vključno z rinitisom, tonsilitisom in bronhopnevmonijo, ki jo povzročata *Bordetella bronchiseptica* in *Pasteurella* spp., občutljivi na doksiciklin.

Za zdravljenje pasje erlihioze (bolezen, ki jo prenašajo klopi), ki jo povzroča *Ehrlichia canis*.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih z ledvično ali jetrno insuficienco.

Ne uporabite pri živalih z boleznimi, povezanimi z bruhanjem, ali disfagijo (težave s požiranjem) (glejte tudi poglavje »Neželeni učinki«).

Ne uporabite pri živalih z znano občutljivostjo na svetlobo (glejte tudi poglavje »Neželeni učinki«).

Ne uporabite pri pasjih mladičih pred zaključkom tvorjenja zobne sklenine.

6. NEŽELENI UČINKI

V spontanih poročilih so zelo redko poročali o gastrointestinalnih neželenih učinkih, vključno z bruhanjem, navzeo (znak, da je morda žival bolna) slinjenjem (salivacijo), ezofagitisom (draženje požiralnika) in drisko. Po izpostavljenosti intenzivni sončni svetlobi ali ultravijolični svetlobi lahko po zdravljenju s tetraciklini pride do občutljivosti za svetlobo in fotodermatitisa (draženje kože). (Glejte tudi poglavje »Kontraindikacije«).

Uporaba tetraciklina med razvojem zob lahko povzroči obarvanje zob.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Odmerek je 10 mg doksiciklina na kg telesne mase na dan, kar ustreza eni tableti na 25 kg telesne mase.

Odmerek lahko razdelite in date dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se lahko po oceni korist-tveganje, ki jo izvede veterinar, prilagodi glede na klinični odziv.

Bolezen	Shema odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Okužba dihalnega trakta	10 mg/kg na dan	5–10 dni
pasja ehrlihioza	10 mg/kg na dan	28 dni

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Da bi zagotovili pravi odmerek in se izognili premajhnemu ali prevelikemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za prilagoditev odmerka lahko tablete razdelite na dva enaka dela. Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje.

10. KARENCA

Ni smiselno.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na zunanji ovojnini po EXP. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Za veterinarja

Okužba z *Ehrlichia canis*: zdravljenje je treba začeti ob nastopu kliničnih znakov. Popolna eradikacija patogena ni vedno dosežena, vendar 28-dnevno zdravljenje na splošno vodi do izginotja kliničnih znakov in zmanjšanja bakterijske obremenitve. Na podlagi ocene razmerja korist/veganje odgovornega veterinarja bo morda potrebno daljše zdravljenje, zlasti pri hudi ali kronični erlihiozi. Vse zdravljene živali je treba redno spremljati tudi po klinični ozdravitvi.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Tablete je treba dati skupaj s hrano, da preprečite bruhanje in zmanjšate verjetnost draženja požiralnika.

Pri mladih živalih je treba zdravilo dajati previdno, saj lahko tetraciklini kot razred povzročijo trajno obarvanje zob, če jih uporabite med razvojem zob. Kljub temu literatura za ljudi kaže, da bo doksiciklin te anomalije povzročal manj verjetno kot drugi tetraciklini zaradi zmanjšane zmožnosti kelacije kalcija.

Za veterinarja

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnih patogenov. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in znanju o občutljivosticiljnih patogenov na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila ki ni v skladu z navodili v navodil za uporabo, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti doksiciklinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi tetraciklini, zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Uporaba zdravila mora biti skladna z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikroba zdravljenja.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na doksiciklin ali druge tetracikline naj se izogibajo stiku z zdravilom; pri ravnanju z zdravilom je potrebno uporabiti osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz rokavic.

V primeru draženja kože se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Nenamerno zaužitje, zlasti pri otrocih, lahko povzroči neželene učinke, kot je emeza. Pretisne omote vstavite nazaj v zunanjo ovojnino in jih shranite na varnem mestu, da preprečite nenamerno zaužitje. V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Brejest in laktacija

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni ali embriotoksični učinki doksiciklina (malformacije ali deformacije zarodka). Ker pa pri ciljnih živalskih vrstah ni na voljo nobenih podatkov, se uporaba med brejostjo ne priporoča.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/veganje odgovornega veterinarja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doksiciklina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi antibiotiki, zlasti baktericidnimi zdravili, kot so β -laktami (npr. penicilin, ampicilin). Pojavi se lahko navzkrižna odpornost na tetracikline.

Razpolovni čas doksiciklina se s sočasnim jemanjem barbituratov (nekaterih vrst pomirjeval ali poživljujočih snovi), fenitoina in karbamazepinov (dve vrsti antiepileptičnih zdravil) zmanjša.

Pri živalih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje (zdravila za redčenje krvi), bo morda treba odmerek prilagoditi, saj tetraciklini zmanjšajo aktivnost protrombina v plazmi.

Izogibajte se hkratni uporabi peroralnih absorbentov, antacidov (zaščita želodca) in pripravkov z večvalentnimi kationi, saj ti zmanjšajo razpoložljivost doksiciklina.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi)

Pri psih se lahko pri 5-kratnem priporočenem odmerku pojavi bruhanje. Pri 5-kratnem prevelikem odmerku so pri psih poročali o povišanih ravneh ALT, GGT, ALP in skupnega bilirubina.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

Izpolni država članica.

15. DRUGE INFORMACIJE

Velikosti pakiranja:

1 x 10 tablet, 2 x 10 tablet in 10 x 10 tablet.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na krajevno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.