

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsformer, de veterinärmedicinska läkemedlens styrkor, djurslag, administreringsvägar, sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Belgien	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Belgien	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Kroatien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Kroatien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxycyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Tjeckien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Tjeckien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Danmark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Danmark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Frankrike	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Frankrike	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Frankrike	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxycyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Tyskland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Grekland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Grekland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Grekland	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxycyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Irland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Irland	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Italien	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Italien	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Italien	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doxycyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Litauen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Litauen	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Luxemburg	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Norge	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Norge	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxycyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Rumänien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Rumänien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Rumänien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxycyklin	250 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Slovakien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Slovakien	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Spanien	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	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Spanien	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	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Sverige	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Sverige	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsfor m	Djurslag	Administrering sväg
Nederländerna	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Nederländerna	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning
Storbritannien (Nordirland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxycyklin	100 mg	Tabletter	Hund	Oral användning
Storbritannien (Nordirland) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxycyklin	20 mg	Tabletter	Katt och hund	Oral användning

¹ För Storbritannien gäller från och med den 1 januari 2021 EU-lag endast för Nordirlands territorium (NI) i den utsträckning som föreskrivs i Protokollet om Irland/NI.

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Ronaxan och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Ronaxan och associerade namn är tabletter som innehåller 20 mg, 100 mg eller 250 mg doxycyklinhyklat som aktiv substans. Doxycyklin är en andra generationens bredspektrumcyklin som tillhör tetracyklinfamiljen. Det är aktivt mot ett stort antal grampositiva och gramnegativa patogener, bland annat stammar som är resistenta mot första generationens tetracykliner.

Den 12 augusti 2019 skickade Tyskland en hänskjutningsanmälan i enlighet med artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG till Europeiska läkemedelsmyndigheten (myndigheten) för Ronaxan och associerade namn. Tyskland hänsköt ärendet till följd av avvikande nationella beslut inom EU:s medlemsstater med åtföljande avvikelser i produktinformationen för Ronaxan och dess associerade namn.

De områden som främst behöver harmoniseras i den befintliga produktinformationen avser djurslag, indikationer och dosering.

Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ombads avge ett yttrande i denna fråga och harmonisera produktinformationen för Ronaxan och dess associerade namn.

2. Diskussion om tillgängliga data

Denna hänskjutning gäller Ronaxan 20 mg, 100 mg och 250 mg tabletter.

Produktresumé avsnitt 4.1 Djurslag

För Ronaxan 20 mg tabletter godkändes alla berörda läkemedel för djurslagen "hundar och katter", men det fanns små skillnader i ordalydelsen för djurslaget "hundar". Därför ansågs en harmonisering av djurslagen "hundar och katter" vara godtagbar.

För Ronaxan 100 mg tabletter var harmoniseringen till "hundar och katter" en utvidgning till djurslaget katt i vissa medlemsstater. Eftersom Ronaxan har varit registrerat för användning till katter under lång tid utan att det funnits några farhågor om bristande effekt eller säkerhet baserat på säkerhetsövervakningsdata, ansågs även denna harmonisering vara godtagbar.

Ronaxan 250 mg tabletter godkändes för användning till hundar i alla produkter som berörs av denna hänskjutning. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog därför ingen ändring eftersom den redan var harmoniserad.

Produktresumé avsnitt 4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Indikation för luftvägsinfektioner

Den föreslagna indikationen för hundar var: *"För behandling av akuta och kroniska övre luftvägsinfektioner och respiratoriska sjukdomskomplex hos hundar, inklusive rinit, tonsillit och bronkit orsakade av Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp."*

Den föreslagna indikationen för katter var: *"För behandling av akuta och kroniska övre luftvägsinfektioner, inklusive rinit, tonsillit och bronkit orsakade av Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Pasteurella spp."*

Till stöd för den föreslagna indikationen för luftvägsinfektioner hänvisade innehavaren av godkännande för försäljning till data om minsta hämmande koncentration (MIC) för doxycyklin för målpatogenerna,

farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data inklusive en ny analys som ingick i expertrapporten från innehavaren av godkännande för försäljning, samt kliniska data som lades fram i de första ansökningarna om godkännande för försäljning och i publicerad litteratur.

Känslighetsdata extraherades från övervakningsprogram i Frankrike (Resapath-rapporter)², Tyskland (BVL-rapporter)³ och studien Compath II (Morrissey, *et al.* 2016⁴) och III som utfördes av gruppen Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), inklusive data från upp till 12 europeiska länder. De senare ansågs vara de mest relevanta uppgifterna eftersom de inkluderade MIC-fördelningar från flera länder.

Det finns inga fastställda kliniska brytpunkter för *Pasteurella* spp. och *Bordetella bronchiseptica* hos katter och hundar, men jämfört med de preliminära epidemiologiska brytpunkterna på 1 µg/ml för doxycyklin för *Pasteurella multocida* och de epidemiologiska brytpunkterna på 1 µg/ml för tetracyklin för *Bordetella bronchiseptica* från europeiska kommittén för resistensbestämning var de presenterade MIC-värdena för isolat från hundar och katter med respiratorisk sjukdom insamlade under de senaste fem åren representativa för vildtyppopulationen (MIC₉₀ i allmänhet ≤ 0,25 µg/ml för *Pasteurella* spp. och *P. multocida* samt ≤ 1 µg/ml för *Bordetella bronchiseptica*). Det fanns inte heller några signifikanta trender av minskad känslighet över tid baserat på jämförelser av MIC-data från Compath II (data från 2013–2014) och Compath III (data från 2017–2018), årliga Resapath-rapporter från 2013 till 2018², samt BVL-rapporter från 2006/2007 till 2018.

Enligt den nya PK/PD-analys som tillhandahållits av innehavaren av godkännande för försäljning skulle den rekommenderade dosen göra det möjligt att behandla målbakterier som uppvisar ett MIC på < 0,03 µg/ml hos katter och < 0,125 µg/ml hos hundar. Vid användning av dessa brytpunkter skulle behandlingseffekten endast vara partiell mot målpatoгенerna hos hundar (68 % av *B. bronchiseptica* och 82 % av *Pasteurella* spp. från hundar med luftvägsinfektioner uppvisade ett MIC-värde på < 0,125 µg/ml i Compath III-data) och inte stödjas hos katter (inget isolat av *Pasteurella* spp. från katter med luftvägsinfektioner visade ett MIC-värde på < 0,03 µg/ml i Compath III-data). Detta ansågs vara ett visst problem, men det erkändes också att det kan finnas vissa specifika egenskaper hos luftvägarna som inte beaktas i PK/PD-analysen, såsom potentiellt högre läkemedelskoncentrationer i vätska från den epiteliala slemhinnan, eftersom det har indikerats för det tetracyklinsklassrepresentativa tigecyklinet hos människor (Rodvold, *et al.* 2017)⁵.

De kliniska studier som utfördes för Ronaxan som en del av de första ansökningarna om godkännande för försäljning och som är relevanta för den respiratoriska indikationen omfattade 14 okontrollerade prövningar som utfördes 1984 och 1985 och inkluderade 31 hundar och 101 katter som sågs som öppenvårdspatienter i praktiken hos olika expertkliniker eller vid de nationella veterinärmedicinska högskolorna i Nantes och Toulouse, liksom en jämförande studie där katter och hundar behandlades

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.

med antingen Ronaxan eller amoxicillin. Djuren behandlades med en daglig dos på 10 mg per kg kroppsvikt under 3 till 30 dagar. En övergripande total tillfriskningsgrad hos 85 %, en markant förbättring hos 13 % och 2 % misslyckade behandlingar rapporterades. Emellertid ansågs stödet för effekt från dessa prövningar vara begränsat på grund av brister i studiens utformning (avsaknad av kontrollgrupp, otillräckligt beskriven inkludering/exkludering av studiedjur och effektmått, avsaknad av bakteriologisk diagnos och icke-enhetlig behandlingstid).

Innehavaren av godkännande för försäljning hänvisade även till publicerad litteratur^{6,7,8,9,10,11}. Ingen av de sex nämnda referenserna gav kliniska effektdata som ansågs vara relevanta för den föreslagna indikationen. Det konstaterades dock att den tillhandahållna litteraturen gav stöd åt användningen av tetracykliner för att behandla luftvägssjukdom hos hundar och katter. Det senare bekräftades också av det internationella samfundet för smittsamma sjukdomar hos sällskapsdjur (ISCAID), som rekommenderar användning av doxycyklin (vid den föreslagna dosen 10 mg per kg kroppsvikt) som en första linjens behandling av akut och kronisk bakteriell övre luftvägsinfektion hos katter och hundar (Lappin *et al.* 2017)¹².

Även om tillhandahållna effektdata ansågs vara begränsade, fann CVMP inom ramen för en hänskjutning enligt artikel 34 att en indikation kan behållas på grundval av väletablerad användning i kombination med bristande belägg för risk, såsom ny säkerhetsövervakningsinformation avseende misstänkt brist på förväntad effekt. Ronaxan har godkänts för behandling av luftvägsinfektioner hos katter och hundar i alla medlemsstater där Ronaxan är godkänt med en rapporterad global förekomst av misstänkt brist på förväntad effekt på 0,02 påverkade djur per 10 000 behandlade djur, baserat på säkerhetsövervakningsdata mellan den 1 januari 1999 och 3den 1 oktober 2020. Vidare erkändes det att doxycyklin vid den föreslagna dosen rekommenderas som en första linjens behandling av luftvägsinfektioner hos hundar och katter i internationella riktlinjer för antimikrobiell användning (Lappin *et al.* 2017)¹². Baserat på detta drogs slutsatsen att indikationen för behandling av luftvägsinfektioner hos båda djurslagen kunde godtas.

Den harmoniserade indikation som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning ansågs dock inte vara helt lämplig på grund av följande:

Varken indikationen för CIRDC eller bronkit hos hundar ingick i någon nationellt godkänd produktresumé. Dessa tillägg kunde inte godtas eftersom syftet med en hänskjutning enligt artikel 34 är att harmonisera skillnaderna mellan produktinformationen i de olika medlemsstaterna, och det är därför inte möjligt att lägga till nya indikationer som inte tidigare godkänts i någon medlemsstat.

Den föreslagna harmoniserade indikationen omfattade akuta och kroniska övre luftvägsinfektioner. Eftersom ingen åtskillnad gjordes mellan akuta och kroniska infektioner i de flesta av de nationellt godkända produktresuméerna, ansågs inte förslaget att utöka indikationen till att specifikt identifiera akuta och kroniska luftvägsinfektioner vara lämpligt.

Med tanke på att en indikation mot *Pasteurella* spp. föreslogs ansågs inte en separat indikation mot *P. multocida* vara nödvändig.

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.

Den föreslagna elimineringen av nedre luftvägsinfektioner ansågs tveksam, eftersom antimikrobiell behandling av luftvägsinfektioner ofta är indikerad endast när infektionen påverkar de nedre luftvägarna.

Baserat på ovanstående enades CVMP om följande indikation för båda djurslagen i den harmoniserade produktresumén: "*För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakade av Bordetella bronchiseptica och Pasteurella spp. som är känsliga för doxycyklin.*"

Indikation för hudinfektioner

Den föreslagna indikationen för hundar var: "*För behandling av akuta och subakuta ytliga hudinfektioner inklusive purulent dermatit orsakade av Staphylococcus spp.*"

Den föreslagna indikationen för katter var: "*För behandling av akuta och subakuta ytliga hudinfektioner inklusive purulent dermatit orsakade av Pasteurella multocida, Pasteurella spp., Staphylococcus spp.*"

Till stöd för de föreslagna indikationerna för hudinfektioner hänvisade innehavaren av godkännande för försäljning till MIC-data om doxycyklin för målpatogenerna, PK/PD-data och kliniska data framlagda i de första ansökningarna om godkännande för försäljning och i publicerad litteratur.

Känslighetsdata presenterades huvudsakligen från Compath III-studien som genomfördes av CEESA-gruppen, inklusive data från upp till 12 europeiska länder, men även från franska övervakningsprogram (Resapath-rapporter 2013–2018)².

För stafylokocker hos hundar fastställde Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kliniska brytpunkter för doxycyklin för hud- och mjukvävnadsinfektioner orsakade av *Staphylococcus pseudintermedius* enligt följande: $\leq 0,125$ µg/ml för mottagliga, 0,25 för intermediära, och $\geq 0,5$ för resistenta. Baserat på dessa brytpunkter ansågs 40,5 % av isolaten av *S. intermedius*-gruppen som lades fram i Compath III-studien (n = 440) vara resistenta. Den höga resistensnivån bekräftades även av publicerade data från Frankrike (Ganiere *et al.* 2005)¹³ och Danmark (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴ vilket indikerar en andel resistens hos *S. pseudintermedius* från hundar på 46 % (totalt n = 50) respektive cirka 40 % (totalt n = 93) (data baserade på isolat som insamlats mellan 2002 och 2012). Enligt data från Resapath för *S. pseudintermedius* från hud- och mjukvävnadsinfektioner från hundar minskade andelen stammar som klassificerats som känsliga från 90 % (n = 58) 2017 till 60 % (n = 62) 2018.

För katter liknade MIC-värdena för *P. multocida* och *Pasteurella* spp. från hudinfektioner dem som rapporterades för luftvägsinfektioner (MIC₅₀ = 0,12 µg/ml och MIC₉₀ = 0,25 µg/ml). De rapporterade MIC₅₀- och MIC₉₀-värdena för stafylokocker var 0,06 µg/ml och 0,5 µg/ml för *S. aureus* (n = 48), 0,06 µg/ml och 0,25 µg/ml för *S. felis* (n = 33) och för koagulasnegativa stafylokocker (n = 44), samt 0,06 µg/ml och 4 µg/ml för *S. intermedius*-gruppen (n = 24). Det finns inga tillgängliga brytpunkter för katter, men baserat på den tillhandahållna PK/PD-analysen skulle den rekommenderade dosen göra det möjligt att behandla målbakterier som uppvisar ett MIC-värde på $< 0,03$ µg/ml hos katter. Denna brytpunkt gav inget stöd för behandlingseffekt hos katter.

De kliniska studier som utfördes för Ronaxan som en del av de första ansökningarna om godkännande för försäljning innefattade 43 hundar som behandlades för pyodermi eller "pseudopyodermi" samt 22 hundar och 10 katter som behandlades för abscesser, fistlar eller infekterade sår. Behandlingstiden varierade mellan 5 och 20 dagar. Svarsfrekvensen var 56 % för pyodermi och 69 % för abscesser, fistlar eller infekterade sår. Det stöd för effekt för de föreslagna indikationerna som erhöles från dessa

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.

prövningar ansågs vara mycket begränsat på grund av brister i studiens utformning (avsaknad av kontrollgrupp, otillräckligt beskriven inkludering/exkludering av studiedjur och effektmått, avsaknad av bakteriologisk diagnos och icke-enhetlig behandlingstid). Vidare ingick inga katter med pyodermi och svarsfrekvensen för behandling av pyodermi hos hund ansågs vara låg.

Innehavaren av godkännande för försäljning hänvisade även till publicerad litteratur, men ingen av de fyra nämnda referenserna innehöll kliniska effektdata av relevans för den föreslagna indikationen. Det noterades även att ISCAID-riktlinjerna för yttlig bakteriell follikulit hos hundar (Hillier *et al.* 2014)¹⁵ inte rekommenderar doxycyklin som en första linjens behandling utan som ett andra linjens behandlingsalternativ. Dessutom är den behandlingstid som rekommenderas i de ovannämnda riktlinjerna för yttlig pyodermi hos hundar betydligt längre än den som godkänts för Ronaxan vid hudinfektioner (dvs. 21 dagar jämfört med 5–10 dagar).

Ronaxan godkändes inte för behandling av hudinfektioner i de flesta medlemsstater där läkemedlet är godkänt. För hundar visade känslighetsdata att doxycyklinresistens i den huvudsakliga målpatogenen är vanlig (40,5 % för *S. pseudintermedius*-gruppen) och utbredd i Europa. Det fanns en brist på kliniska data till stöd för effekten för den föreslagna indikationen för användning och dessutom ovisshet om huruvida den godkända behandlingstiden skulle vara tillräcklig. För katter fanns inte stöd för den föreslagna hudindikationen i tillhandahållna PK/PD-data, och kliniska data av relevans för den föreslagna indikationen saknades. Effekten av Ronaxan vid det föreslagna doseringsschemat för den föreslagna indikationen hos hundar och katter ansågs vara otillräckligt understödd, vilket sågs som ett särskilt problem för ett antimikrobiellt medel med tanke på risken för resistensutveckling. Baserat på detta fann CVMP att nytta-riskförhållandet för de föreslagna hudindikationerna för hundar och katter är negativt, och att dessa indikationer bör uteslutas.

Indikation för ehrlichios

Behandling av vektorburen sjukdom orsakad av *Ehrlichia canis* godkändes i ett antal medlemsstater och godkännandet baserades på litteratordata.

Till stöd för indikationen för behandling av vektorburen sjukdom orsakad av *E. canis* hos hundar hänvisade innehavaren av godkännande för försäljning till effektdata från publicerad litteratur inräknat både experimentella och naturliga infektioner. Åtta rapporter fanns tillgängliga med hundar som experimentellt infekterats med *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. Gruppstorlekarna var i allmänhet små och doseringsschemat varierade mellan studierna. I endast två av rapporterna användes den föreslagna doseringen för behandling med doxycyklin. I dessa två studier botades 8 av 10 hundar respektive 4 av 5 hundar (vilket bekräftades av negativ polymeraskedjereaktionsanalys (PCR)). I de övriga studierna gavs doxycyklin i lägre doser, uppdelat i två dagliga doser eller med kortare behandlingstid. Inga kontrollgrupper ingick i dessa experimentella studier.

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.

På grund av bristerna i studiens utformning och rapportering ansågs dessa experimentella studier endast ge stöd för den föreslagna indikationen behandling av vektorburen sjukdom orsakad av *E. canis* hos hundar. Trots detta verkade hundar med kliniska tecken på monocytisk ehrlichios (CME) hos hund i dessa experimentella studier förbättras kliniskt inom några dagar efter att behandlingen med doxycyklin inletts.

Fyra rapporter om studier med naturligt infekterade hundar lades fram. I en av dessa studier (Breitschwerdt *et al.* (1998b²⁴), verkade doxycyklinbehandling bota de fyra *E. canis*-infekterade hundarna (bekräftat med negativt PCR). En hund var dock återigen PCR-positiv vid uppföljning efter 6 månader och återinfektion kunde inte uteslutas. Hundarna i denna studie verkade svara kliniskt på behandlingen.

I en annan studie (Sainz *et al.* 2000)²⁵ fastställdes diagnosen utifrån serologi, vilket ansågs vara en brist i denna studie eftersom diagnosen inte bekräftades med PCR, och *Ehrlichia* spp. är kända för att visa korsreaktivitet i serologi, varför infektion med andra arter än *E. canis* inte kunde uteslutas. Av de 93 hundar som ingick i studien behandlades 32 med doxycyklin vid den föreslagna dosen. Hos hundar med ospecifika tecken skedde vanligen en förbättring inom en kort tidsperiod (dvs. 1–2 dagar) och trombocytantalet återgick till det normala. Inga data om eliminering av *E. canis* presenterades.

I den tredje studien (Van der Krogt, 2010)²⁶ ingick 50 hundar med misstänkt *E. canis*-infektion från ön Curacao. Diagnosen grundades på kliniska tecken, hematologi och/eller ett snabbtest för antikroppar mot immunglobulin G. Därmed bekräftades det inte att alla inkluderade fall faktiskt hade en infektion med *E. canis*. Hundarna behandlades med doxycyklin (5–10 mg per kg kroppsvikt per dag) under en period på en till tre veckor. Inga definitiva slutsatser kunde dras från denna studie på grund av oklarheter beträffande diagnos och behandlingstidsintervall i förhållande till resultatet (mycket få hundar var tillgängliga för uppföljningsanalyser).

Den fjärde rapporten (Villaescusa *et al.*, 2015)²⁷ innefattade 20 hundar med CME, naturligt infekterade med *E. canis*. Diagnosen baserades på kliniska tecken och serologi eller PCR. Hundarna behandlades i enlighet med den föreslagna doseringen och de flesta av de behandlade hundarna återhämtade sig kliniskt.

Totalt sett gav de litteraturdata som angavs av innehavaren av godkännande för försäljning begränsat stöd för den föreslagna indikationen för *E. canis* hos hundar. Relevanta känslighetsdata saknades och det fanns inga kontrollerade kliniska prövningar till stöd för indikationen. Det fanns några få fallserier som tycktes tyda på klinisk förbättring hos hundar med akut eller subklinisk CME som behandlades med doxycyklin vid den föreslagna dosen. CVMP konstaterade dock att Ronaxan har varit indikerat för behandling av *E. canis*-infektioner i flera medlemsstater utan några farhågor beträffande rapporterad brist på effekt. CVMP fann därför att indikationen för behandling av ehrlichios hos hund orsakad av *Ehrlichia canis* var godtagbar för den harmoniserade produktresumén.

Till stöd för indikationen för behandling av vektorburen sjukdom orsakad av *E. canis* hos katter hänvisade innehavaren av godkännande för försäljning till effektdata från publicerad litteratur

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

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

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

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.

bestående av sju rapporter^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tre av rapporterna var fallstudier eller små fallserier med katter med granulocytisk ehrlichios orsakad av *Anaplasma phagocytophilum* och därför ansågs de inte vara relevanta. Två av rapporterna var granskningsartiklar och innehöll inga äganderättsligt skyddade data. Två rapporter kvarstod till stöd för den föreslagna indikationen.

I publikationen av Beaufils (1999)²⁸ beskrivs en studie som omfattar 11 katter med kliniska tecken och positiv serologi för *E. canis*. Sju katter behandlades med doxycyklin. Katterna var kliniskt botade efter några dagars behandling. Det är känt att antikroppar mot rickettsios kan detekteras genom immunofluorescens och enzymatiskt immuntest (ELISA-tekniker), men att *E. canis* kan korsreagera med andra *Ehrlichia*-arter. PCR användes inte för att bekräfta fall i denna studie, vilket anses utgöra en brist.

I publikationen av Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹ ingick 3 katter som naturligt infekterats med *E. canis* (stammar från USA) och som behandlats med doxycyklin. Alla katter var negativa för *E. canis*-specifika antikroppar, men infektion med *E. canis*-liknande organism bekräftades med PCR. Katterna behandlades med doxycyklin i högre doser än vad som för närvarande föreslås. Alla katter sambehandlades med andra läkemedel, inklusive prednisolon, vilket kan påverka resultaten. Katternas tillstånd förbättrades kliniskt inom några dagar efter att behandlingen inletts.

De data som framlades av innehavaren av godkännande för försäljning gav mycket begränsat stöd för den föreslagna indikationen för behandling av *E. canis*-infektion hos katter. Det fanns inga farmakokinetiska eller relevanta farmakodynamiska data till stöd för dos och effekt och det fanns inga kontrollerade kliniska prövningar till stöd för indikationen, som grundades på enbart ett fåtal fallrapporter. Data i endast en rapport, med 11 katter, har sitt ursprung i Europa. Diagnoser i dessa fall utgick från enbart serologi och därför kunde inte korsreaktioner med andra *Ehrlichia* spp. uteslutas. Bakteriologisk läkning efter behandling är osäker men troligen inte fullständig hos alla behandlade katter. Med tanke på dessa brister fann CVMP att indikationen ehrlichios hos katt bör uteslutas.

Produktresumé avsnitt 4.3 Kontraindikationer

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en förteckning över kontraindikationer (överkänslighet, njur- eller leverinsufficiens, sjukdomar förknippade med kräkning eller dysfagi, känd ljuskänslighet, användning hos valpar och kattungar innan tandemaljbildningen är färdig) som alla ingick i godkända produktresuméer. CVMP fann att listan över kontraindikationer var godtagbar med mindre justeringar enligt den senaste QRD-mallen.

Produktresumé avsnitt 4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en särskild varning i den harmoniserade produktresumén om rekommendationer för behandling av *E. canis*, inklusive en anmärkning om behovet av behandling av allvarlig eller kronisk ehrlichios under längre tid än 28 dagar. Texten hämtades från olika avsnitt i tidigare godkända produktresuméer och CVMP godtog den med mindre ändringar.

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

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

³⁰ Björnsdörff *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.

Produktresumé avsnitt 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Rådet att administrera tabletter med mat för att undvika kräkning som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog ansågs godtagbart och finns redan i produktresuméerna i de flesta medlemsstater.

En anmärkning om att användning av tetracykliner under tandutvecklingen kan orsaka missfärgning av tänderna ansågs godtagbar.

Varningar om antimikrobiell resistens infördes i enlighet med rekommendationerna i CVMP:s riktlinje om produktresumén för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller antimikrobiella substanser (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

Den text som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog för *”Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur”* reviderades i enlighet med CVMP:s riktlinjer om användarsäkerhet för veterinärmedicinska produkter och den senaste QRD-mallen och utökades till att även omfatta information om risken för korsensibilisering och information om potentiella biverkningar i samband med oavsiktligt intag.

Produktresumé avsnitt 4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Relevanta biverkningar som anges i nationellt godkända produktresuméer inkluderades. Frekvensen ”mycket sällan” godkändes för gastrointestinala biverkningar baserat på säkerhetsövervakningsdata efter godkännande för försäljning. I brist på data från robusta kliniska studier fann CVMP att en mer representativ frekvens sannolikt skulle finnas tillgänglig från säkerhetsövervakningsdata, med tanke på den omfattande användningen av läkemedlet sedan godkännandet för försäljning.

Produktresumé avsnitt 4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att man inte skulle rekommendera användning av Ronaxan under dräktighet och i enlighet med tidigare godkända produktresuméer, och detta förslag stöddes av CVMP.

Produktresumé avsnitt 4.8 Interaktioner

Vad gäller interaktion med läkemedel mot epilepsi föreslogs att karbamazepin skulle inkluderas utöver barbiturater och fenytoin. Vidare noterades det att en varning i vissa medlemsstater om att doxycyklin kan öka effekten av antitrombotiska medel eftersom tetracykliner minskar protrombins plasmaaktivitet inkluderades i produktresuméerna. Dessutom föreslogs att en allmänt anmärkning om att multivalenta katjoner (som kalcium, magnesium, aluminium och järn) minskar absorptionen av doxycyklin skulle tas med, såsom anges i produktresuméerna i flera medlemsstater.

Även om ingen vetenskaplig litteratur har lämnats in för att motivera de föreslagna formuleringarna ovan är de beskrivna interaktionerna välkända inom veterinärpraxis. CVMP föreslog därför att denna information skulle finnas kvar i den harmoniserade produktresumén.

Produktresumé avsnitt 4.9 Dosering och administreringssätt

Vad gäller doseringsschemat var föreslaget för alla indikationer 10 mg per kg kroppsvikt per dag för hundar och katter. Den föreslagna behandlingstiden var 7 dagar för akuta luftvägsinfektioner, 10 dagar för kroniska luftvägsinfektioner, 21 dagar för hudinfektioner och 28 dagar för ehrlichios.

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

Till stöd för den föreslagna doseringen hänvisade innehavaren av godkännande för försäljning till doxycyklin PK/PD-egenskaper som presenterades i de ursprungliga ansökningarna om godkännande för försäljning, en ny PK/PD-analys samt publicerad litteratur.

Den nya PK/PD-analysen av innehavaren av godkännande för försäljning baserad på dosen 10 mg per kg kroppsvikt per dag, visade att ett MIC-värde på 0,125 µg/ml för hundar och 0,03 µg/ml för katter gav en sannolikhet för att målet skulle uppnås på minst 90 %.

För hundar gav PK/PD-analysen ett visst stöd för effekten av dosen 10 mg per kg kroppsvikt, men det fanns indikationer på att en högre dos kan vara att föredra, eftersom gränsvärdet på 0,125 µg/ml inte täckte hela vildtyppopulationen för målpatogenerna. Det noterades dock att detta också var fallet för den högre dos på 20 mg per kg kroppsvikt som godkändes i två medlemsstater. För katter gav PK/PD-analysen inget stöd för dosen 10 mg per kg kroppsvikt på grund av högre proteinbindning hos katter än hos hundar. Med den högre dosen på 20 mg per kg kroppsvikt har dessutom de flesta målpatogenerna MIC-värden över PK/PD-gränsvärdet (0,06 µg/ml för dosen 20 mg/kg).

Inga kliniska studier av doskaraktiseringen fanns tillgängliga från de första ansökningarna om godkännande för försäljning. Dosen 10 mg per kg kroppsvikt per dag användes i de ursprungliga kliniska studierna för behandling av luftvägsinfektioner och hudinfektioner, men inga säkra slutsatser om effekt kunde dras från dessa prövningar på grund av brister i studiernas utformning. Ett visst stöd för dosen 10 mg per kg kroppsvikt per dag kan dock erhållas genom den fallserie som presenterats till stöd för effekten mot ehrlichios hos hundar. Vidare noterades det även att en dos på 10 mg per kg kroppsvikt per dag rekommenderas i internationellt överenskomna riktlinjer om behandling av luftvägsinfektioner (Lappin *et al.*, 2017)¹².

Sammanfattningsvis gav PK/PD-analysen visst stöd för dosen 10 mg per kg kroppsvikt per dag hos hundar men inte hos katter. Att öka dosen till 20 mg per kg kroppsvikt skulle inte väsentligt öka andelen bakteriella isolat som anses vara "känsliga" för doxycyklin för hundar och katter, och det skulle finnas en risk för att en ökad dos kan leda till minskad gastrointestinal tolerans för produkten (Savakelis *et al.*, 2018)³⁵. Baserat på detta och det faktum att dosen 10 mg per kg kroppsvikt per dag godkändes i de flesta medlemsstater där läkemedlet har använts i flera år till hundar och katter utan några farhågor om bristande effekt, fann CVMP att dosen 10 mg per kg kroppsvikt för behandling av luftvägsinfektioner hos hundar och katter samt ehrlichios hos hundar kunde godtas.

Vad gäller behandlingstiden ansågs det inte lämpligt att utöka den respiratoriska indikationen till att specifikt identifiera akuta och kroniska luftvägsinfektioner, och CVMP drog därför slutsatsen att separata doseringsrekommendationer för akuta och kroniska infektioner inte kunde godtas. Baserat på de för närvarande godkända behandlingstiderna fann CVMP att behandlingstiden för luftvägsinfektioner hos hundar och katter bör anges till 5–10 dagar. Denna behandlingstid skulle också göra det möjligt för veterinären att göra en klinisk bedömning, utan att fastställa en längre behandlingstid som kanske inte skulle krävas.

För hudinfektioner föreslog innehavaren av godkännande för försäljning en behandlingstid på 21 dagar med hänvisning till rekommendationerna från ISCAID (Hillier *et al.* 2014)¹⁵. Detta var en ny behandlingstid som inte ingick i någon av de för närvarande godkända produktresuméerna och kunde därför inte godtas inom ramen för detta förfarande. CVMP fann dock att nytta-riskförhållandet för indikationen för hudinfektioner hos katter och hundar är negativt och att alla hänvisningar till denna indikation i produktinformationen bör uteslutas.

³⁵ Savadelis MD, Day KM, Bradner JL, Wolstenholme AJ, Dzimianski MT, Moorhead AR. Efficacy and side effects of doxycycline versus minocycline in the three-dose melarsomine canine adulticidal heartworm treatment protocol. *Parasites & vectors*. 2018 Dec 1;11(1):671.

För behandling av *E. canis* hos hundar ansåg CVMP att den föreslagna behandlingstiden på 28 dagar som tidigare godkänts i flera medlemsstater var godtagbar. Även om brister kunde identifieras i de framlagda kliniska uppgifterna fann CVMP att ett rimligt stöd för denna behandlingstid kunde erhållas från de inlämnade studierna.

Produktresumé avsnitt 4.10 Överdoser

Den föreslagna texten från innehavaren av godkännande för försäljning för produktresuméns avsnitt 4.10 i den harmoniserade produktresumén för Ronaxan-tabletter slogs samman från produktresuméer i alla medlemsstater där Ronaxan är godkänt. Uppgifterna härrör från de säkerhetsstudier av de djurslag som läkemedlet är avsett för som ingick i de ursprungliga ansökningarna om godkännande för försäljning. CVMP ansåg att ordalydelsen kunde godtas med mindre ändringar.

Produktresumé avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Den föreslagna texten för detta avsnitt uppdaterades i enlighet med CVMP:s riktlinje om produktresumén för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller antimikrobiella substanser (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Lämplig information lades till om molekylär genetik för förvärvade resistens- och känslighetsdata för målbakterier. CVMP fann att den föreslagna texten var godtagbar med ändringar (dvs. tillägg av information om när känslighetsdata samlades in, borttagning av känslighetsdata för målpatogener som inte längre ingår i indikationerna, borttagning av uttalandet om att co-resistens inte har upptäckts, samt borttagning av hänvisningen till PK/PD-brytpunkter eftersom denna information ansågs svår för förskrivaren att tolka).

Produktresumé avsnitt 5.2 Farmakokinetik

CVMP fann att den text som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog för detta avsnitt med avseende på absorption, distribution och eliminering ansågs godtagbar med ändringar.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Denna utvärdering av nytta-riskförhållandet utförs inom ramen för artikel 34 i direktiv 2001/82/EG, vars syfte är att inom EU harmonisera villkoren för godkännande av det veterinärmedicinska läkemedlet Ronaxan och dess associerade namn. Hänskjutningen leder till fullständig harmonisering av produktinformationen. Denna utvärdering fokuserar på frågor avseende harmoniseringen som kan förändra nytta-riskförhållandet.

Ronaxan är tabletter innehållande 20 mg, 100 mg eller 250 mg doxycyklinhyklat som aktiv substans. Doxycyklin tillhör tetracyklinfamiljen och är aktivt mot ett stort antal grampositiva och gramnegativa patogener.

Bedömning av nyttan

Följande indikationer för Ronaxan kan stödjas utifrån de angivna uppgifterna:

Hundar:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakade av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

För behandling av ehrlichios hos hundar orsakad av *Ehrlichia canis*.

Katter:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakade av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

Till stöd för indikationen för behandling av luftvägsinfektioner lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in en kombination av *in vitro*-känslighetsdata, farmakokinetiska data, en PK/PD-modellstrategi, kliniska effektdata från den första ansökan om godkännande för försäljning av Ronaxan och motiveringar från litteraturen.

Indikationen för behandling av ehrlichios hos hundar stöddes av publicerade effektdata.

Doseringsschemat understöddes av en PK/PD-strategi som innehöll aktuella känslighetsdata för målbakterierna och/eller motiveringar från litteraturen.

Riskbedömning

De rekommenderade doseringsschemana har inte utökats utöver vad som redan godkänts och indikationerna har inte utökats utöver dem som redan godkänts. Bedömningen av säkerheten för det djurslag som läkemedlet är avsett för, risken för miljön och användarens säkerhet ledde därför inte till några nya betänkligheter.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Den harmoniserade produktinformationen för Ronaxan innehåller den information som behövs för att garantera säker och effektiv användning av läkemedlet hos de djurslag för vilka det är avsett.

De varningar och försiktighetsåtgärder som föreslås i produktinformationen anses tillräckliga för att garantera läkemedlets säkerhet för de djurslag det är avsett för samt för användare.

Försiktighetsåtgärderna för användning hos djur har kompletterats för att ta hänsyn till aktuella rekommendationer om försiktighetsåtgärder beträffande risker i samband med antimikrobiell resistens. Dessutom har informationen om resistensdata och känslighetsdata för målbakterier uppdaterats i enlighet med CVMP:s riktlinje för produktresumén för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller antimikrobiella substanser (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

En anmärkning om att användning av tetracykliner under tandutvecklingen kan leda till missfärgning av tänderna infördes i produktresuméns avsnitt 4.6, samt en kontraindikation i produktresuméns avsnitt 4.3 om att inte använda produkten hos valpar och kattungar innan tändernas emaljbildning är färdig.

Utvärdering av och slutsatser om nytta-riskförhållandet

Data har lämnats in till stöd för att Ronaxan är effektivt för behandling av luftvägsinfektioner hos hundar och katter samt ehrlichios hos hundar. Resistenssituationen för de målpatogener som anges för den respiratoriska indikationen ansågs gynnsam.

Inga data har lagts fram som kan ifrågasätta om Ronaxan tolereras väl av måldjuren och utgör en risk för användare och miljön när det används enligt rekommendation. Lämpliga försiktighetsåtgärder har tagits med i produktinformationen.

Efter att ha beaktat skälen för hänskjutning och de data som tillhandahållits av innehavaren av godkännande för försäljning fann CVMP att produktens nytta-riskförhållande fortsatt är positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- CVMP ansåg att hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- CVMP har granskat den av innehavarna av godkännande för försäljning föreslagna produktresumén, märkningen och bipacksedeln och beaktat samtliga inlämnade data.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Ronaxan och associerade namn i enlighet med bilaga I, för vilket produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

<Läkemedlets namn> 20 mg tabletter för hund och katt.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Aktiv substans:

Doxycyklin (som doxycyklinhyklat)..... 20 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter.

Ljusgula till gula, bikonvexa, runda tabletter med brytskåra.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund och katt.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Hund:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakad av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

För behandling av ehrlichios hos hund orsakad av *Ehrlichia canis*.

Katt:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakade av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

Använd inte hos djur med försämrad njur- eller leverfunktion.

Använd inte hos djur med sjukdomar associerade med kräkning eller dysfagi (se avsnitt 4.6).

Använd inte hos djur med känd fotosensibilitet (se avsnitt 4.6).

Använd inte hos valpar och kattungar innan tandemaljering är färdigutvecklad.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Ehrlichia canis-infektion: behandling bör inledas vid första kliniska tecken. Fullständig eliminering av patogenen uppnås inte alltid men behandling i 28 dagar leder i allmänhet till upphörande av kliniska tecken och en minskning av bakteriemängden. En längre behandlingstid, baserad på en nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären, kan vara nödvändig särskilt vid allvarlig eller kronisk ehrlichios. Alla behandlade patienter bör monitoreras regelbundet, även efter kliniskt tillfrisknande.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning och för att minska sannolikheten för esofagusirritation.

Läkemedlet bör ges med försiktighet till unga djur eftersom tetracykliner som grupp kan orsaka permanent missfärgning av tänderna när det administreras under tandutvecklingen. Humanlitteraturen indikerar emellertid att doxycyklin är mindre benägen än andra tetracykliner att orsaka dessa förändringar på grund av dess minskade förmåga att këlera kalcium.

Användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet bör baseras på identifiering och resistensbestämning av målpatogenerna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogenerna på lokal/regional nivå.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén (SPC) kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot doxycyklin och kan minska effekten av behandling med andra tetracykliner på grund av risken för korsresistens.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala riktlinjer för användning av antimikrobiella läkemedel.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga för doxycyklin eller andra tetracykliner ska undvika kontakt med läkemedlet. Personlig skyddsutrustning bestående av handskar bör användas vid hantering av läkemedlet. Vid hudirritation, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Oavsiktligt intag, särskilt hos barn, kan orsaka biverkningar som emesis. För att undvika oavsiktligt intag bör blister sättas tillbaka i ytterförpackningen och förvaras på en säker plats. Vid oavsiktligt intag, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Gastrointestinala biverkningar som inkluderar kräkning, illamående, salivering, esofagit och diarré har mycket sällan rapporterats i spontana rapporter.

Fotosensibilisering och fotodermatit kan uppstå efter tetracyklinanvändning efter exponering för starkt solljus eller ultraviolett ljus (se avsnitt 4.3).

Användning av tetracykliner under tandutvecklingsperioden kan leda till missfärgning av tänderna.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratoriestudier utförda på råtta och kanin har inte visat några teratogena eller embryotoxiska effekter av doxycyklin. Eftersom det inte finns någon information tillgänglig för målarten, rekommenderas dock inte användning under dräktigheten.

Använd endast enligt nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Doxycyklin bör inte användas samtidigt med andra antibiotika, särskilt baktericida läkemedel såsom β -laktamer. Korsresistens mot tetracykliner kan förekomma.

Halveringstiden för doxycyklin reduceras vid samtidig administration av barbiturater, fenytoin och karbamazepin.

Dosjusteringar kan vara nödvändiga hos patienter som behandlas med antikoagulantia eftersom tetracykliner hämmar protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig användning av perorala absorberande eller syrahämmande medel eller preparat som innehåller multivalenta katjoner bör undvikas eftersom de minskar tillgängligheten av doxycyklin.

4.9 Dosering och administreringssätt

För oral användning.

Dosen är 10 mg doxycyklin per kg kroppsvikt per dygn motsvarande en tablett per 2 kg kroppsvikt. För att säkerställa korrekt dosering bör djurets kroppsvikt bestämmas så exakt som möjligt för att undvika överdosering eller underdosering. För att justera dosen kan tabletterna delas i två lika stora delar. Dosen kan delas upp i två dagliga administreringar. Behandlingslängden kan anpassas beroende på klinisk respons efter nytta-riskbedömning av veterinären.

Sjukdom	Dosering	Behandlingslängd
Luftvägsinfektion	10 mg/kg per dygn	5-10 dagar
Ehrlichios hos hund	10 mg/kg per dygn	28 dagar

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Kräkningar kan uppträda hos hundar vid 5 gånger den rekommenderade dosen. Förhöjda nivåer av ALT, GGT, ALP och total bilirubin har rapporterats hos hund vid 5 gånger överdos.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk. Tetracykliner.

ATCvet-kod: QJ01AA02.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Doxycyklin är ett bredspektrumantibiotikum tillhörande gruppen tetracykliner med effekt mot ett stort antal grampositiva och gramnegativa bakterier inklusive både aeroba och anaeroba arter.

Doxycyklin hämmar bakteriernas proteinsyntes genom att binda till de ribosomala 30S-subenheterna. Detta hindrar bindningen av aminoacetyl-tRNA till acceptorsitet på mRNA-ribosomkomplexet och förhindrar att aminosyror kopplas till de förlängande peptidkedjorna; doxycyklin har en övervägande bakteriostatisk effekt.

Penetrationen av doxycyklin in i bakteriecellen sker både genom aktiv transport och passiv diffusion. De viktigaste mekanismerna för förvärvad resistens mot antibiotika i tetracyklingruppen inkluderar aktivt utflöde och ribosomalt skydd. En tredje mekanism är enzymatisk nedbrytning. De gener som medierar resistens kan bäras på plasmider eller transposoner, såsom exempelvis *tet(M)*, *tet(O)*, och *tet(B)* som kan hittas i både grampositiva och gramnegativa organismer inklusive kliniska isolat.

Korsresistens mot andra tetracykliner är vanlig men beror på mekanismen som ger resistens. På grund av den större liposolubiliteten och den större förmågan att passera genom cellmembran (jämfört med tetracyklin) bibehåller doxycyklin en viss grad av effekt mot mikroorganismer med förvärvad resistens mot tetracykliner via utflödespumpar. Resistens medierad av ribosomala skyddsproteiner ger emellertid korsresistens mot doxycyklin.

Följande MIC-värden för målbakterierna samlades in mellan 2017 och 2018 som en del av pågående europeiska övervakningsstudier:

Bakteriell patogen	Ursprung (<i>antal testade stammar</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – luftväg (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Katt – luftväg (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – luftväg (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Katt– luftväg (77)	0,12	0,25

Antibiotikakänslighetsdata för *Ehrlichia canis* är begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering är biotillgängligheten för doxycyklin 45% hos hund och 48% hos katt. Maxkoncentrationer på 4,5 µg/ml (hund) och 3,8 µg/ml (katt) uppnås inom 3 timmar efter oral administrering vilket stöder att doxycyklin absorberas snabbt från mag-tarmkanalen.

Distribution

Doxycyklin distribueras i stor utsträckning i hela organismen på grund av dess fysikokemiska egenskaper då den är mycket lipidlös. Distributionsvolymen är 1,72 l/kg hos hundar och 0,9 l/kg hos katter vilket stöder att doxycyklin diffunderar från blod till vävnad. Proteinbindning hos hund rapporteras som 91,75% ± 0,63 och 91,4% i litteraturen. Hos katt rapporterar en publikation en proteinbindning på 98,35% (+/- 0,24).

Vävnadskoncentrationerna, med undantag av huden, är i allmänhet högre än plasmanivåerna, inklusive utsöndringsorganen (lever, njure och tarmar) och lungorna.

Eliminering

Efter en enda administrering är elimineringshalveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timmar och 5,82 timmar hos hundar respektive katter. Utsöndringen sker i oförändrad aktiv form (90%) via avföringen (ca 75%), via urinen (ca 25%) och mindre än 5% via gallan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara blister i ytterkartongen.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Blister (polyvinylkloridacetylkloridkomplex och aluminiumfolie) med 10 tabletter förpackade i en kartong.

Kartong innehållande 2 blister med 10 tabletter.

Kartong innehållande 5 blister med 10 tabletter.

Kartong innehållande 10 blister med 10 tabletter.

Kartong innehållande 50 blister med 10 tabletter.

Kartong innehållande 100 blister med 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Fylls i nationellt

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Fylls i nationellt

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong med 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter och 100 x 10 tabletter

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 20 mg tabletter för hund och katt
doxycyklinhyklat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller:
Doxycyklin (som doxycyklinhyklat) 20 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

2 x 10 tabletter
5 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter
50 x 10 tabletter
100 x 10 tabletter

5. DJURSLAG

Hund och katt

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Ges i munnen.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

10. UTGÅNGSDATUM

EXP

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara blister i ytterkartongen.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

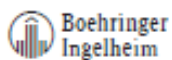
UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister med 10 tabletter

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 20 mg tabletter för hund och katt
doxycyklinhyklat

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING



3. UTGÅNGSDATUM

EXP {nummer}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL
<Läkemedlets namn> 20 mg tabletter för hund och katt

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

Fylls i nationellt

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4, Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Frankrike

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 20 mg tabletter för hund och katt
doxycyklinhyklat

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

En tablett innehåller:

Aktiv substans:

Doxycyklin (som doxycyklinhyklat)..... 20 mg

Ljusgula till gula, bikonvexa, runda tabletter med brytskåra.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Hund:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakad av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

För behandling av ehrlichios (en fästingburen sjukdom) hos hund orsakad av *Ehrlichia canis*.

Katt:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakade av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

Använd inte hos djur med försämrad njur- eller leverfunktion.

Använd inte hos djur med sjukdomar associerade med kräkning eller svårigheter att svälja (dysfagi) (se även avsnitt "Biverkningar").

Använd inte hos djur med känd ljuskänslighet (fotosensibilitet) (se även avsnitt "Biverkningar").

Använd inte hos valpar och kattungar innan tandemaljering är färdigutvecklad.

6. BIVERKNINGAR

Biverkningar från mage och tarm som inkluderar kräkning, illamående (tecken på att djuret vill kräkas), salivering (dregling), esofagit (irritation i matstrupen) och diarré har mycket sällan rapporterats i spontana rapporter.

Fotosensibilisering (ljuskänslighet) och fotodermatit (hudirritation) kan uppstå efter tetracyklinanvändning efter exponering för starkt solljus eller ultraviolett ljus (se även avsnitt "Kontraindikationer").

Användning av tetracykliner under tandutvecklingsperioden kan leda till missfärgning av tänderna.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Hund och katt.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Ges i munnen.

Dosen är 10 mg doxycyklin per kg kroppsvikt per dygn motsvarande en tablett per 2 kg kroppsvikt. Dosen kan delas upp och ges vid två tillfällen under dagen. Behandlingslängden kan anpassas beroende på klinisk respons efter nytta-riskbedömning av veterinären.

Sjukdom	Dosering	Behandlingslängd
Luftvägsinfektion	10 mg/kg per dygn	5-10 dagar
Ehrlichios hos hund	10 mg/kg per dygn	28 dagar

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

För att säkerställa korrekt dosering bör djurets kroppsvikt bestämmas så exakt som möjligt för att undvika överdosering eller underdosering. För att justera dosen kan tabletterna delas i två lika stora delar.

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning.

10. KARENSTID(ER)

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara blister i ytterkartongen.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Till veterinären

Ehrlichia canis-infektion: behandling bör inledas vid första kliniska tecken. Fullständig eliminering av den sjukdomsalstrande bakterien uppnås inte alltid men behandling i 28 dagar leder i allmänhet till att kliniska tecken upphör och att mängden bakterier minskar. En längre behandlingstid, baserad på en nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären, kan vara nödvändig särskilt vid allvarlig eller kronisk ehrlichios. Alla behandlade patienter bör följas upp regelbundet, även efter kliniskt tillfrisknande

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning och för att minska sannolikheten för irritation i matstrupen.

Läkemedlet bör ges med försiktighet till unga djur eftersom tetracykliner som grupp (inklusive doxycyklin) kan orsaka permanent missfärgning av tänderna när det ges under tandutvecklingen. Litteratur som rör användning hos människa indikerar emellertid att doxycyklin är mindre benägen än andra tetracykliner att orsaka dessa förändringar på grund av dess minskade förmåga att kелera kalcium.

Till veterinären

Användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet bör baseras på identifiering och resistensbestämning av målpatogenerna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogenerna på lokal/regional nivå.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén (SPC) kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot doxycyklin och kan minska effekten av behandling med andra tetracykliner på grund av risken för korsresistens.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala riktlinjer för användning av antimikrobiella läkemedel.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Personer som är överkänsliga för doxycyklin eller andra tetracykliner ska undvika kontakt med läkemedlet. Personlig skyddsutrustning bestående av handskar bör användas vid hantering av läkemedlet. Vid hudirritation, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Oavsiktligt intag, särskilt hos barn, kan orsaka biverkningar så som kräkningar. För att undvika oavsiktligt intag bör blister sättas tillbaka i ytterförpackningen och förvaras på en säker plats. Vid oavsiktligt intag, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Dräktighet och digivning:

Laboratoriestudier utförda på råtta och kanin har inte visat några fosterskadande (teratogena) eller embryotoxiska effekter (missbildning) av doxycyklin. Eftersom det inte finns någon information tillgänglig för katter och hundar, rekommenderas dock inte användning under dräktigheten.

Använd endast enligt nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären.

Andra läkemedel och Ronaxan:

Doxycyklin bör inte användas samtidigt med andra antibiotika, särskilt baktericida läkemedel såsom β -laktamer (till exempel penicillin, ampicillin). Korsresistens mot tetracykliner kan förekomma.

Halveringstiden för doxycyklin reduceras vid samtidig administration av barbiturater (vissa typer av lugnande eller avslappnande medel), fenytoin och karbamazepin (två typer av antiepileptiska läkemedel). Dosjusteringar kan vara nödvändiga hos patienter som behandlas med antikoagulantia (blodförtunnande) eftersom tetracykliner hämmar protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig användning av perorala absorberande eller syrahämmande medel (skyddande medel för magen) eller preparat som innehåller multivalenta katjoner bör undvikas eftersom de minskar tillgängligheten av doxycyklin.

Överdosering (symptom, akuta åtgärder, motgift):

Kräkningar kan uppträda hos hundar vid 5 gånger den rekommenderade dosen. Förhöjda nivåer av ALT, GGT, ALP och total bilirubin har rapporterats hos hund vid 5 gånger överdos.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Fråga veterinären hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Fylls i nationellt

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Förpackningsstorlekar:

2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter or 100 x 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta den lokala företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning.

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

<Läkemedlets namn> 100 mg tabletter för hund och katt.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Aktiv substans:

Doxycyklin (som doxycyklinhyklat)..... 100 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter.

Ljusgula till gula, bikonvexa, runda tabletter med brytskåra.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund och katt.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Hund:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakad av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

För behandling av ehrlichios hos hund orsakad av *Ehrlichia canis*.

Katt:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakade av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

Använd inte hos djur med försämrad njur- eller leverfunktion.

Använd inte hos djur med sjukdomar associerade med kräkning eller dysfagi (se avsnitt 4.6).

Använd inte hos djur med känd fotosensibilitet (se avsnitt 4.6).

Använd inte hos valpar och kattungar innan tandemaljering är färdigutvecklad.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Ehrlichia canis-infektion: behandling bör inledas vid första kliniska tecken. Fullständig eliminering av patogenen uppnås inte alltid men behandling i 28 dagar leder i allmänhet till upphörande av kliniska tecken och en minskning av bakteriemängden. En längre behandlingstid, baserad på en nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären, kan vara nödvändig särskilt vid allvarlig eller kronisk ehrlichios. Alla behandlade patienter bör monitoreras regelbundet, även efter kliniskt tillfrisknande.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning och för att minska sannolikheten för esofagusirritation.

Läkemedlet bör ges med försiktighet till unga djur eftersom tetracykliner som grupp kan orsaka permanent missfärgning av tänderna när det administreras under tandutvecklingen. Humanlitteraturen indikerar emellertid att doxycyklin är mindre benägen än andra tetracykliner att orsaka dessa förändringar på grund av dess minskade förmåga att këlera kalcium.

Användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet bör baseras på identifiering och resistensbestämning av målpatogenerna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogenerna på lokal/regional nivå.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén (SPC) kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot doxycyklin och kan minska effekten av behandling med andra tetracykliner på grund av risken för korsresistens.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala riktlinjer för användning av antimikrobiella läkemedel.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga för doxycyklin eller andra tetracykliner ska undvika kontakt med läkemedlet. Personlig skyddsutrustning bestående av handskar bör användas vid hantering av läkemedlet.

Vid hudirritation, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Oavsiktligt intag, särskilt hos barn, kan orsaka biverkningar som emesis. För att undvika oavsiktligt intag bör blister sättas tillbaka i ytterförpackningen och förvaras på en säker plats. Vid oavsiktligt intag, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Gastrointestinala biverkningar som inkluderar kräkning, illamående, salivering, esofagit och diarré har mycket sällan rapporterats i spontana rapporter.

Fotosensibilisering och fotodermatit kan uppstå efter tetracyklinanvändning efter exponering för starkt solljus eller ultraviolett ljus (se avsnitt 4.3).

Användning av tetracykliner under tandutvecklingsperioden kan leda till missfärgning av tänderna.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratoriestudier utförda på råttor och kanin har inte visat några teratogena eller embryotoxiska effekter av doxycyklin. Eftersom det inte finns någon information tillgänglig för målarten, rekommenderas dock inte användning under dräktigheten.

Använd endast enligt nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Doxycyklin bör inte användas samtidigt med andra antibiotika, särskilt baktericida läkemedel såsom β -laktamer. Korsresistens mot tetracykliner kan förekomma.

Halveringstiden för doxycyklin reduceras vid samtidig administration av barbiturater, fenytoin och karbamazepin.

Dosjusteringar kan vara nödvändiga hos patienter som behandlas med antikoagulantia eftersom tetracykliner hämmar protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig användning av perorala absorberande eller syrahämmande medel eller preparat som innehåller multivalenta kationer bör undvikas eftersom de minskar tillgängligheten av doxycyklin.

4.9 Dosering och administreringsätt

För oral användning.

Dosen är 10 mg doxycyklin per kg kroppsvikt per dygn motsvarande en tablett per 10 kg kroppsvikt. För att säkerställa korrekt dosering bör djurets kroppsvikt bestämmas så exakt som möjligt för att undvika överdosering eller underdosering. För att justera dosen kan tabletterna delas i två lika stora delar. Dosen kan delas upp i två dagliga administreringar. Behandlingslängden kan anpassas beroende på klinisk respons efter nytta-riskbedömning av veterinären.

Sjukdom	Dosering	Behandlingslängd
Luftvägsinfektion	10 mg/kg per dygn	5-10 dagar
Ehrlichios hos hund	10 mg/kg per dygn	28 dagar

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Kräkningar kan uppträda hos hundar vid 5 gånger den rekommenderade dosen. Förhöjda nivåer av ALT, GGT, ALP och total bilirubin har rapporterats hos hund vid 5 gånger överdos.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk. Tetracykliner.
ATCvet-kod: QJ01AA02.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Doxycyklin är ett bredspektrumantibiotikum tillhörande gruppen tetracykliner med effekt mot ett stort antal grampositiva och gramnegativa bakterier inklusive både aeroba och anaeroba arter.

Doxycyklin hämmar bakteriernas proteinsyntes genom att binda till de ribosomala 30S-subenheterna. Detta hindrar bindningen av aminoacetyl-tRNA till acceptorsitet på mRNA-ribosomkomplexet och förhindrar att aminosyror kopplas till de förlängande peptidkedjorna; doxycyklin har en övervägande bakteriostatisk effekt.

Penetrationen av doxycyklin in i bakteriecellen sker både genom aktiv transport och passiv diffusion. De viktigaste mekanismerna för förvärvad resistens mot antibiotika i tetracyklingruppen inkluderar aktivt utflöde och ribosomalt skydd. En tredje mekanism är enzymatisk nedbrytning. De gener som medierar resistens kan bäras på plasmider eller transposoner, såsom exempelvis *tet(M)*, *tet(O)*, och *tet(B)* som kan hittas i både grampositiva och gramnegativa organismer inklusive kliniska isolat.

Korsresistens mot andra tetracykliner är vanlig men beror på mekanismen som ger resistens. På grund av den större liposolubiliteten och den större förmågan att passera genom cellmembran (jämfört med tetracyklin) bibehåller doxycyklin en viss grad av effekt mot mikroorganismer med förvärvad resistens

mot tetracykliner via utflödespumpar. Resistens medierad av ribosomala skyddsproteiner ger emellertid korsresistens mot doxycyklin.

Följande MIC-värden för målbakterierna samlades in mellan 2017 och 2018 som en del av pågående europeiska övervakningsstudier:

Bakteriell patogen	Ursprung (<i>antal testade stammar</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – luftväg (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Katt – luftväg (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – luftväg (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Katt– luftväg (77)	0,12	0,25

Antibiotikakänslighetsdata för *Ehrlichia canis* är begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering är biotillgängligheten för doxycyklin 45% hos hund och 48% hos katt. Maxkoncentrationer på 4,5 µg/ml (hund) och 3,8 µg/ml (katt) uppnås inom 3 timmar efter oral administrering vilket stöder att doxycyklin absorberas snabbt från mag-tarmkanalen.

Distribution

Doxycyklin distribueras i stor utsträckning i hela organismen på grund av dess fysikokemiska egenskaper då den är mycket lipidlös. Distributionsvolymen är 1,72 l/kg hos hundar och 0,9 l/kg hos katter vilket stöder att doxycyklin diffunderar från blod till vävnad. Proteinbindning hos hund rapporteras som 91,75% ± 0,63 och 91,4% i litteraturen. Hos katt rapporterar en publikation en proteinbindning på 98,35% (+/- 0,24).

Vävnadskoncentrationerna, med undantag av huden, är i allmänhet högre än plasmanivåerna, inklusive utsöndringsorganen (lever, njure och tarmar) och lungorna.

Eliminering

Efter en enda administrering är elimineringshalveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timmar och 5,82 timmar hos hundar respektive katter. Utsöndringen sker i oförändrad aktiv form (90%) via avföringen (ca 75%), via urinen (ca 25%) och mindre än 5% via gallan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara blister i yttre kartongen.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Blister (polyvinylkloridacetylkloridkomplex och aluminiumfolie) med 10 eller 50 tabletter förpackade i en kartong.

Kartong innehållande 1 blister med 50 tabletter.
Kartong innehållande 2 blister med 10 tabletter.
Kartong innehållande 5 blister med 10 tabletter.
Kartong innehållande 10 blister med 10 tabletter.
Kartong innehållande 50 blister med 10 tabletter.
Kartong innehållande 100 blister med 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Fylls i nationellt

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Fylls i nationellt

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong med 1 x 50 tabletter, 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter och 100 x 10 tabletter

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 100 mg tabletter för hund och katt
doxycyklinhyklat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller:
Doxycyklin (som doxycyklinhyklat)..... 100 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

1 x 50 tabletter
2 x 10 tabletter
5 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter
50 x 10 tabletter
100 x 10 tabletter

5. DJURSLAG

Hund och katt

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Ges i munnen.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

10. UTGÅNGSDATUM

EXP

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara blister i ytterkartongen.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

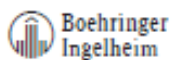
UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister med 10 tabletter och 50 tabletter

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 100 mg tabletter för hund och katt
doxycyklinhyklat

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING



3. UTGÅNGSDATUM

EXP {nummer}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

<Läkemedlets namn> 100 mg tabletter för hund och katt

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

Fylls i nationellt

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4, Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Frankrike

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 100 mg tabletter för hund och katt
doxycyklinhyklat

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

En tablett innehåller:

Aktiv substans:

Doxycyklin (som doxycyklinhyklat)..... 100 mg

Ljusgula till gula, bikonvexa, runda tabletter med brytskåra.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Hund:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakad av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

För behandling av ehrlichios (en fästingburen sjukdom) hos hund orsakad av *Ehrlichia canis*.

Katt:

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakade av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

Använd inte hos djur med försämrad njur- eller leverfunktion.

Använd inte hos djur med sjukdomar associerade med kräkning eller svårigheter att svälja (dysfagi) (se även avsnitt "Biverkningar").

Använd inte hos djur med känd ljuskänslighet (fotosensibilitet) (se även avsnitt "Biverkningar").

Använd inte hos valpar och kattungar innan tandemaljering är färdigutvecklad.

6. BIVERKNINGAR

Biverkningar från mage och tarm som inkluderar kräkning, illamående (tecken på att djuret vill kräkas), salivering (dregling), esofagit (irritation i matstrupen) och diarré har mycket sällan rapporterats i spontana rapporter.

Fotosensibilisering (ljuskänslighet) och fotodermatit (hudirritation) kan uppstå efter tetracyklinanvändning efter exponering för starkt solljus eller ultraviolett ljus (se även avsnitt "Kontraindikationer").

Användning av tetracykliner under tandutvecklingsperioden kan leda till missfärgning av tänderna.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Hund och katt.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Ges i munnen.

Dosen är 10 mg doxycyklin per kg kroppsvikt per dygn motsvarande en tablett per 10 kg kroppsvikt.

Dosen kan delas upp och ges vid två tillfällen under dagen. Behandlingslängden kan anpassas beroende på klinisk respons efter nytta-riskbedömning av veterinären.

Sjukdom	Dosering	Behandlingslängd
Luftvägsinfektion	10 mg/kg per dygn	5-10 dagar
Ehrlichios hos hund	10 mg/kg per dygn	28 dagar

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

För att säkerställa korrekt dosering bör djurets kroppsvikt bestämmas så exakt som möjligt för att undvika överdosering eller underdosering. För att justera dosen kan tabletterna delas i två lika stora delar.

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning.

10. KARENSTID(ER)

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara blister i ytterkartongen.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Till veterinären

Ehrlichia canis-infektion: behandling bör inledas vid första kliniska tecken. Fullständig eliminering av den sjukdomsalstrande bakterien uppnås inte alltid men behandling i 28 dagar leder i allmänhet till att kliniska tecken upphör och att mängden bakterier minskar. En längre behandlingstid, baserad på en nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären, kan vara nödvändig särskilt vid allvarlig eller kronisk ehrlichios. Alla behandlade patienter bör följas upp regelbundet, även efter kliniskt tillfrisknande

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning och för att minska sannolikheten för irritation i matstrupen.

Läkemedlet bör ges med försiktighet till unga djur eftersom tetracykliner som grupp (inklusive doxycyklin) kan orsaka permanent missfärgning av tänderna när det ges under tandutvecklingen. Litteratur som rör användning hos människa indikerar emellertid att doxycyklin är mindre benägen än andra tetracykliner att orsaka dessa förändringar på grund av dess minskade förmåga att kелera kalcium.

Till veterinären

Användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet bör baseras på identifiering och resistensbestämning av målpatogenerna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogenerna på lokal/regional nivå.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén (SPC) kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot doxycyklin och kan minska effekten av behandling med andra tetracykliner på grund av risken för korsresistens.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala riktlinjer för användning av antimikrobiella läkemedel.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Personer som är överkänsliga för doxycyklin eller andra tetracykliner ska undvika kontakt med läkemedlet. Personlig skyddsutrustning bestående av handskar bör användas vid hantering av läkemedlet.

Vid hudirritation, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Oavsiktligt intag, särskilt hos barn, kan orsaka biverkningar så som kräkningar. För att undvika oavsiktligt intag bör blister sättas tillbaka i ytterförpackningen och förvaras på en säker plats. Vid oavsiktligt intag, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Dräktighet och digivning:

Laboratoriestudier utförda på råtta och kanin har inte visat några fosterskadande (teratogena) eller embryotoxiska effekter (missbildning) av doxycyklin. Eftersom det inte finns någon information tillgänglig för katter och hundar, rekommenderas dock inte användning under dräktigheten.

Använd endast enligt nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären.

Andra läkemedel och Ronaxan:

Doxycyklin bör inte användas samtidigt med andra antibiotika, särskilt baktericida läkemedel såsom β -laktamer (till exempel penicillin, ampicillin). Korsresistens mot tetracykliner kan förekomma.

Halveringstiden för doxycyklin reduceras vid samtidig administration av barbiturater (vissa typer av lugnande eller avslappnande medel), fenytoin och karbamazepin (två typer av antiepileptiska läkemedel).

Dosjusteringar kan vara nödvändiga hos patienter som behandlas med antikoagulantia (blodförtunnande) eftersom tetracykliner hämmar protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig användning av perorala absorberande eller syrahämmande medel (skyddande medel för magen) eller preparat som innehåller multivalenta katjoner bör undvikas eftersom de minskar tillgängligheten av doxycyklin.

Överdosering (symptom, akuta åtgärder, motgift):

Kräkningar kan uppträda hos hundar vid 5 gånger den rekommenderade dosen. Förhöjda nivåer av ALT, GGT, ALP och total bilirubin har rapporterats hos hund vid 5 gånger överdos.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Fråga veterinären hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Fylls i nationellt

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Förpackningsstorlekar:

1 x 50 tabletter, 2 x 10 tabletter, 5 x 10 tabletter, 10 x 10 tabletter, 50 x 10 tabletter eller 100 x 10 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta den lokala företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning.

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

<Läkemedlets namn> 250 mg tabletter för hund

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Aktiv substans:

Doxycyklin (som doxycyklinhyklat)..... 250 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter.

Ljusbula till gula, bikonvexa, runda tabletter med brytskåra.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakad av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

För behandling av ehrlichios hos hund orsakad av *Ehrlichia canis*.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

Använd inte hos djur med försämrad njur- eller leverfunktion.

Använd inte hos djur med sjukdomar associerade med kräkning eller dysfagi (se avsnitt 4.6).

Använd inte hos djur med känd fotosensibilitet (se avsnitt 4.6).

Använd inte hos valpar innan tandemaljering är färdigutvecklad.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Ehrlichia canis-infektion: behandling bör inledas vid första kliniska tecken. Fullständig eliminering av patogenen uppnås inte alltid men behandling i 28 dagar leder i allmänhet till upphörande av kliniska tecken och en minskning av bakteriemängden. En längre behandlingstid, baserad på en nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären, kan vara nödvändig särskilt vid allvarlig eller kronisk ehrlichios. Alla behandlade patienter bör monitoreras regelbundet, även efter kliniskt tillfrisknande.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning och för att minska sannolikheten för esofagusirritation.

Läkemedlet bör ges med försiktighet till unga djur eftersom tetracykliner som grupp kan orsaka permanent missfärgning av tänderna när det administreras under tandutvecklingen. Humanlitteraturen indikerar emellertid att doxycyklin är mindre benägen än andra tetracykliner att orsaka dessa förändringar på grund av dess minskade förmåga att kелera kalcium.

Användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet bör baseras på identifiering och resistensbestämning av målpatogenerna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogenerna på lokal/regional nivå.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén (SPC) kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot doxycyklin och kan minska effekten av behandling med andra tetracykliner på grund av risken för korsresistens.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala riktlinjer för användning av antimikrobiella läkemedel.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga för doxycyklin eller andra tetracykliner ska undvika kontakt med läkemedlet. Personlig skyddsutrustning bestående av handskar bör användas vid hantering av läkemedlet. Vid hudirritation, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Oavsiktligt intag, särskilt hos barn, kan orsaka biverkningar som emesis. För att undvika oavsiktligt intag bör blister sättas tillbaka i ytterförpackningen och förvaras på en säker plats. Vid oavsiktligt intag, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Gastrointestinala biverkningar som inkluderar kräkning, illamående, salivering, esofagit och diarré har mycket sällan rapporterats i spontana rapporter.

Fotosensibilisering och fotodermatit kan uppstå efter tetracyklinanvändning efter exponering för starkt solljus eller ultraviolett ljus (se avsnitt 4.3).

Användning av tetracykliner under tandutvecklingsperioden kan leda till missfärgning av tänderna.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratiestudier utförda på råttor och kanin har inte visat några teratogena eller embryotoxiska effekter av doxycyklin. Eftersom det inte finns någon information tillgänglig för målarten, rekommenderas dock inte användning under dräktigheten.

Använd endast enligt nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Doxycyklin bör inte användas samtidigt med andra antibiotika, särskilt baktericida läkemedel såsom β -laktamer. Korsresistens mot tetracykliner kan förekomma.

Halveringstiden för doxycyklin reduceras vid samtidig administration av barbiturater, fenytoin och karbamazepin.

Dosjusteringar kan vara nödvändiga hos patienter som behandlas med antikoagulantia eftersom tetracykliner hämmar protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig användning av perorala absorberande eller syrahämmande medel eller preparat som innehåller multivalenta kationer bör undvikas eftersom de minskar tillgängligheten av doxycyklin.

4.9 Dosering och administreringsätt

För oral användning.

Dosen är 10 mg doxycyklin per kg kroppsvikt per dygn motsvarande en tablett per 25 kg kroppsvikt. För att säkerställa korrekt dosering bör djurets kroppsvikt bestämmas så exakt som möjligt för att undvika överdosering eller underdosering. För att justera dosen kan tabletterna delas i två lika stora delar. Dosen kan delas upp i två dagliga administreringar. Behandlingslängden kan anpassas beroende på klinisk respons efter nytta-riskbedömning av veterinären.

Sjukdom	Dosering	Behandlingslängd
Luftvägsinfektion	10 mg/kg per dygn	5-10 dagar
Ehrlichios hos hund	10 mg/kg per dygn	28 dagar

4.10 Överdosing (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Kräkningar kan uppträda hos hundar vid 5 gånger den rekommenderade dosen. Förhöjda nivåer av ALT, GGT, ALP och total bilirubin har rapporterats hos hund vid 5 gånger överdos.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk. Tetracykliner.

ATCvet-kod: QJ01AA02.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Doxycyklin är ett bredspektrumantibiotikum tillhörande gruppen tetracykliner med effekt mot ett stort antal grampositiva och gramnegativa bakterier inklusive både aeroba och anaeroba arter.

Doxycyklin hämmar bakteriernas proteinsyntes genom att binda till de ribosomala 30S-subenhetererna. Detta hindrar bindningen av aminoacetyl-tRNA till acceptorsitet på mRNA-ribosomkomplexet och förhindrar att aminosyror kopplas till de förlängande peptidkedjorna; doxycyklin har en övervägande bakteriostatisk effekt.

Penetrationen av doxycyklin in i bakteriecellen sker både genom aktiv transport och passiv diffusion. De viktigaste mekanismerna för förvärvad resistens mot antibiotika i tetracyklingruppen inkluderar aktivt utflöde och ribosomalt skydd. En tredje mekanism är enzymatisk nedbrytning. De gener som medierar resistens kan bäras på plasmider eller transposoner, såsom exempelvis *tet(M)*, *tet(O)*, och *tet(B)* som kan hittas i både grampositiva och gramnegativa organismer inklusive kliniska isolat.

Korsresistens mot andra tetracykliner är vanlig men beror på mekanismen som ger resistens. På grund av den större liposolubiliteten och den större förmågan att passera genom cellmembran (jämfört med tetracyklin) bibehåller doxycyklin en viss grad av effekt mot mikroorganismer med förvärvad resistens mot tetracykliner via utflödespumpar. Resistens medierad av ribosomala skyddsproteiner ger emellertid korsresistens mot doxycyklin.

Följande MIC-värden för målbakterierna samlades in mellan 2017 och 2018 som en del av pågående europeiska övervakningsstudier:

Bakteriell patogen	Ursprung (<i>antal testade stammar</i>)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Hund – luftväg (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Hund – luftväg (27)	0,12	0,25

Antibiotikakänslighetsdata för *Ehrlichia canis* är begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering är biotillgängligheten för doxycyklin 45% hos hund. Maxkoncentrationer på 4,5 µg/ml uppnås inom 3 timmar efter oral administrering vilket stöder att doxycyklin absorberas snabbt från mag-tarmkanalen.

Distribution

Doxycyklin distribueras i stor utsträckning i hela organismen på grund av dess fysikokemiska egenskaper då den är mycket lipidlös. Distributionsvolymen är 1,72 l/kg hos hundar vilket stöder att doxycyklin diffunderar från blod till vävnad. Proteinbindning rapporteras som 91,75% ± 0,63 och 91,4% i litteraturen. Vävnadskoncentrationerna, med undantag av huden, är i allmänhet högre än plasmanivåerna, inklusive utsöndringsorganen (lever, njure och tarmar) och lungorna.

Eliminering

Efter en enda administrering är elimineringshalveringstiden ($T_{1/2}$) 7,84 timmar. Utsöndringen sker i oförändrad aktiv form (90%) via avföringen (ca 75%), via urinen (ca 25%) och mindre än 5% via gallan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara blister i yttre kartongen.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Blisters (polyvinylkloridacetylkloridkomplex och aluminiumfolie) med 10 tabletter förpackade i en kartong.

Kartong innehållande 1 blister med 10 tabletter.

Kartong innehållande 2 blister med 10 tabletter.

Kartong innehållande 10 blister med 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Fylls i nationellt

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Fylls i nationellt

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong med 1 x 10 tabletter, 2 x 10 tabletter och 10 x 10 tabletter****1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN**

<Läkemedlets namn> 250 mg tabletter för hund
doxycyklinhyklat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller:
Doxycyklin (som doxycyklinhyklat) 250 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

1 x 10 tabletter
2 x 10 tabletter
10 x 10 tabletter

5. DJURSLAG

Hund

6. INDIKATION(ER)**7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Ges i munnen.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)**9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****10. UTGÅNGSDATUM**

EXP

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara blister i ytterkartongen.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fylls i nationellt

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

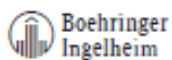
UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister med 10 tabletter

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 250 mg tabletter för hund
doxycyklinhyklat

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING



3. UTGÅNGSDATUM

EXP {nummer}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL
<Läkemedlets namn> 250 mg tabletter för hund

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

Fylls i nationellt

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4, Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Frankrike

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

<Läkemedlets namn> 250 mg tabletter för hund

doxycyklinhyklat

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

En tablett innehåller:

Aktiv substans:

Doxycyklin (som doxycyklinhyklat)..... 250 mg

Ljusgula till gula, bikonvexa, runda tabletter med brytskåra.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

För behandling av luftvägsinfektioner inklusive rinit, tonsillit och bronkopneumoni orsakad av *Bordetella bronchiseptica* och *Pasteurella* spp. som är känsliga för doxycyklin.

För behandling av ehrlichios (en fästingburen sjukdom) hos hund orsakad av *Ehrlichia canis*.

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

Använd inte hos djur med försämrad njur- eller leverfunktion.

Använd inte hos djur med sjukdomar associerade med kräkning eller svårigheter att svälja (dysfagi) (se även avsnitt "Biverkningar").

Använd inte hos djur med känd ljuskänslighet (fotosensibilitet) (se även avsnitt "Biverkningar").

Använd inte hos valpar innan tandemaljer är färdigutvecklad.

6. BIVERKNINGAR

Biverkningar från mage och tarm som inkluderar kräkning, illamående (tecken på att djuret vill kräkas), salivering (dregling), esofagit (irritation i matstrupen) och diarré har mycket sällan rapporterats i spontana rapporter.

Fotosensibilisering (ljuskänslighet) och fotodermatit (hudirritation) kan uppstå efter tetracyklinanvändning efter exponering för starkt solljus eller ultraviolett ljus (se även avsnitt "Kontraindikationer").

Användning av tetracykliner under tandutvecklingsperioden kan leda till missfärgning av tänderna.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Hund.

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Ges i munnen.

Dosen är 10 mg doxycyklin per kg kroppsvikt per dygn motsvarande en tablett per 25 kg kroppsvikt.

Dosen kan delas upp och ges vid två tillfällen under dagen. Behandlingslängden kan anpassas beroende på klinisk respons efter nytta-riskbedömning av veterinären.

Sjukdom	Dosering	Behandlingslängd
Luftvägsinfektion	10 mg/kg per dygn	5-10 dagar
Ehrlichios hos hund	10 mg/kg per dygn	28 dagar

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

För att säkerställa korrekt dosering bör djurets kroppsvikt bestämmas så exakt som möjligt för att undvika överdosering eller underdosering. För att justera dosen kan tabletterna delas i två lika stora delar.

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning.

10. KARENSTID(ER)

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara blister i ytterkartongen.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Till veterinären

Ehrlichia canis-infektion: behandling bör inledas vid första kliniska tecken. Fullständig eliminering av den sjukdomsalstrande bakterien uppnås inte alltid men behandling i 28 dagar leder i allmänhet till att kliniska tecken upphör och att mängden bakterier minskar. En längre behandlingstid, baserad på en nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären, kan vara nödvändig särskilt vid allvarlig eller kronisk ehrlichios. Alla behandlade patienter bör följas upp regelbundet, även efter kliniskt tillfrisknande

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Tabletterna bör ges tillsammans med utfodring för att undvika kräkning och för att minska sannolikheten för irritation i matstrupen.

Läkemedlet bör ges med försiktighet till unga djur eftersom tetracykliner som grupp (inklusive doxycyklin) kan orsaka permanent missfärgning av tänderna när det administreras under tandutvecklingen. Litteratur som rör användning hos människa indikerar emellertid att doxycyklin är mindre benägen än andra tetracykliner att orsaka dessa förändringar på grund av dess minskade förmåga att kелera kalcium.

Till veterinären

Användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet bör baseras på identifiering och resistensbestämning av målpatogenerna. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogenerna på lokal/regional nivå.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som avviker från instruktionerna i produktresumén (SPC) kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot doxycyklin och kan minska effekten av behandling med andra tetracykliner på grund av risken för korsresistens.

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala riktlinjer för användning av antimikrobiella läkemedel.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Personer som är överkänsliga för doxycyklin eller andra tetracykliner ska undvika kontakt med läkemedlet. Personlig skyddsutrustning bestående av handskar bör användas vid hantering av läkemedlet. Vid hudirritation, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Oavsiktligt intag, särskilt hos barn, kan orsaka biverkningar så som kräkningar. För att undvika oavsiktligt intag bör blister sättas tillbaka i ytterförpackningen och förvaras på en säker plats. Vid oavsiktligt intag, sök genast läkare och visa läkaren bipacksedeln eller etiketten.

Dräktighet och digivning:

Laboratoriestudier utförda på råtta och kanin har inte visat några fosterskadande (teratogena) eller embryotoxiska effekter (missbildning) av doxycyklin. Eftersom det inte finns någon information tillgänglig för katter och hundar, rekommenderas dock inte användning under dräktigheten.

Använd endast enligt nytta-riskbedömning av den ansvariga veterinären.

Andra läkemedel och Ronaxan:

Doxycyklin bör inte användas samtidigt med andra antibiotika, särskilt baktericida läkemedel såsom β -laktamer (till exempel penicillin, ampicillin). Korsresistens mot tetracykliner kan förekomma.

Halveringstiden för doxycyklin reduceras vid samtidig administration av barbiturater (vissa typer av lugnande eller avslappnande medel), fenytoin och karbamazepin (två typer av antiepileptiska läkemedel). Dosjusteringar kan vara nödvändiga hos patienter som behandlas med antikoagulantia (blodförtunnande) eftersom tetracykliner hämmar protrombins plasmaaktivitet.

Samtidig användning av perorala absorberande eller syrahämmande medel (skyddande medel för magen) eller preparat som innehåller multivalenta katjoner bör undvikas eftersom de minskar tillgängligheten av doxycyklin.

Överdosering (symptom, akuta åtgärder, motgift):

Kräkningar kan uppträda hos hundar vid 5 gånger den rekommenderade dosen. Förhöjda nivåer av ALT, GGT, ALP och total bilirubin har rapporterats hos hund vid 5 gånger överdos.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Fråga veterinären hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Fylls i nationellt

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Förpackningsstorlekar:

1 x 10 tabletter, 2 x 10 tabletter eller 10 x 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta den lokala företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning.