

Anexo I

Nombre, forma farmacéutica, concentración del medicamento, especie animal, vías de administración y titular/solicitante de la autorización de comercialización

Estado Miembro de la UE/EEE	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre de fantasía	DCI Concentración	Forma farmacéutica	Especies de destino
	Nombre y dirección				
Bélgica	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Doxycycline 50% Dopharma	Doxiciclina hclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Terneros prerrumiantes, porcino, aves de corral (no ponedoras)
Bulgaria	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Doxycycline 50% WSP	Doxiciclina hclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Terneros, porcino, aves de corral
Dinamarca	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Doxylin Vet.	Doxiciclina hclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino
Grecia	Dopharma B.V Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Doxycycline 50% Dopharma	Doxiciclina hclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Pollos (pollos de engorde), terneros, porcino
Hungría	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Doxycycline 50% WSP	Doxiciclina hclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Terneros, porcino, pollos
Lituania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Doxycycline 50%	Doxiciclina hclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Terneros, porcino, aves de corral

Países Bajos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Doxycycline 50% WSP	Doxiciclina hiclato 500 mg/g	Polvo para administración en el agua de bebida	Pollos (no ponedoras)
Polonia	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	DoxyMed 50	Doxiciclina hiclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Terneros, pollos, porcino
Portugal	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Vetadoxi 50	Doxiciclina hiclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Bovino (terneros), porcino, aves
Rumania	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer PAÍSES BAJOS	Doxycycline 50% WSP	Doxiciclina hiclato 500 mg/g	Polvo para solución oral	Aves de corral (su uso no está autorizado en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para el consumo humano), terneros, porcino

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen general de la evaluación científica de Doxycycline 50 % polvo soluble en agua y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

1. Introducción

Doxycycline 50 % polvo soluble en agua y denominaciones asociadas es un polvo para administrar en el agua de bebida que contiene el principio activo hclato de doxiciclina, 500 mg/g. La doxiciclina es un antibiótico semisintético del grupo de las tetraciclinas. Las tetraciclinas muestran una actividad de amplio espectro que inhibe a bacterias Gram positivas y Gram negativas, *mycoplasmas*, *chlamydiae*, *rickettsias* y algunos *protozoa*.

Debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros con respecto a la autorización de Doxycycline 50 % polvo soluble en agua y denominaciones asociadas, el asunto fue remitido al CVMP de conformidad con la Directiva 2001/82/CE, artículo 34, apartado 1, con el fin de resolver las discrepancias en los resúmenes de las características del producto (RCP) aprobados por procedimientos nacionales en la Unión Europea.

Los principales puntos de discordia en los RCP actuales son:

- Especies de destino
- Indicaciones:
- Posología
- Tiempos de espera

2. Datos presentados

Aves de corral

No se presentaron datos sobre la concentración inhibidora mínima (CIM), referida específicamente a cepas de patógenos de interés aisladas en pollos. En un estudio farmacocinético se demostró que cuando se administra Doxycycline 50 % polvo soluble en agua en el agua de bebida a pollos de engorde con una dosis de hclato de doxiciclina de 25 mg por kg de peso corporal al día durante 5 días, se alcanzó una concentración plasmática de doxiciclina en estado de equilibrio de 2 µg/ml al cabo de 6 horas. Los datos de Goren, 1983¹, sobre la sensibilidad *in vitro* de patógenos aislados en aves de corral entre 1978 y 1981 demostraron que la sensibilidad de *P. multocida* era > 70 %, pero que la de *E. coli* variaba entre el 4 y el 34 % durante el período de tiempo estudiado. En un estudio se investigó la seguridad de Doxycycline 50 % polvo soluble en agua administrada en dosis de 0, 25 y 75 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 5 días. No se detectaron anomalías en la salud.

En dos referencias bibliográficas se notificó que la doxiciclina en dosis de 50 mg por litro de agua de bebida durante 3-5 días era eficaz para el tratamiento de las infecciones provocadas con *E. coli* (George, 1977²) y con *E. coli* y *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). En un estudio de Goren, 1988⁴,

¹ Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

² George y cols., Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

³ Migaki y cols., Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

⁴ Goren y cols., Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988)

en el que se provocó una infección con una cepa de *E. coli* con una CIM de 1 µg/ml, se demostró un efecto terapéutico relacionado con la dosis, con efectos de moderados a buenos en los grupos que recibieron dosis de doxiciclina de 96 a 196 mg por kg de peso corporal al día, lo que dio unas concentraciones plasmáticas de 1,7 a 3,6 µg/ml. Se presentó un estudio de campo convencional sobre las buenas prácticas clínicas en el que se investigó la eficacia de Doxycycline 50 % polvo soluble en agua para el tratamiento de brotes espontáneos de colibacilosis declarados en 5 explotaciones de los Países Bajos en 1998. Se trató de un estudio no controlado y se excluyeron las jaulas donde se encontraron cepas de *E. coli* no susceptibles a la doxiciclina en los análisis *in vitro*. Una dosis de hiclato de doxiciclina de 25 mg por kg de peso corporal al día en el agua de bebida durante 3 días produjo mortalidades cada vez menores y la remisión de las manifestaciones clínicas en todas las explotaciones menos en una al final del tratamiento. El estudio puso de manifiesto la importancia de realizar análisis de sensibilidad antes del tratamiento con doxiciclina.

No se presentaron datos sobre infecciones causadas por *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* o especies de *Clostridia*.

Los datos de farmacovigilancia (resumen de los Informes Periódicos de Seguridad, IPS) sobre el uso del producto en pollos correspondientes a los últimos 5 años se han examinado como parte del procedimiento de arbitraje realizado recientemente de conformidad con el artículo 35 para todas las concentraciones de polvos solubles en agua y soluciones orales que contienen hiclato de doxiciclina y están indicadas para uso en aves de corral y para administración en el agua de bebida (EMA/V/A/047). No se han comunicado acontecimientos adversos en pollos, ni se han notificado casos de presunta falta de la eficacia esperada durante ese período.

Los datos disponibles sobre la reducción de residuos en pollos justifican un tiempo de espera para la carne de 5 días cuando se administra a los animales 25 mg de hiclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 5 días.

No se presentaron datos referidos a otras aves de corral distintas a los pollos.

Cerdos

Se presentaron los datos publicados en la literatura científica sobre la CIM para los patógenos del tracto respiratorio porcino aislados a partir de casos clínicos en los Países Bajos (Pijpers, 1990⁵). Los valores de CIM90 oscilaron entre 0,03 µg/ml para *Mycoplasma hyopneumoniae* y 0,5 µg/ml para *P. multocida*. Un estudio de determinación de la dosis de Pijpers, 1990b⁶, investigó el efecto profiláctico de la doxiciclina administrada en el pienso frente a la provocación con *Actinobacillus pleuropneumoniae*. En este estudio, las dosis de doxiciclina equivalentes a 16, 7,5 y 3,6 mg por kg de peso corporal al día fueron eficaces para prevenir la enfermedad en 6/6, 5/6 y 1/6 cerdos, respectivamente. En el grupo tratado con doxiciclina con 16 mg por kg de peso corporal al día, las concentraciones plasmáticas fueron de 1,28 y 1,83 µg/ml, y sobrepasaron la CIM de la cepa con la que se provocó la infección (1 µg/ml). Un estudio farmacocinético y de residuos demostró que con una dosis diaria de 10 mg de clorhidrato de doxiciclina por kg de peso corporal, la doxiciclina alcanzaba una concentración en estado de equilibrio de 0,4 µg/ml al cabo de 3 días. Pijpers, 1990, determinó la concentración en estado de equilibrio de la doxiciclina tras su administración oral con el pienso en dosis de 7, 13 y 26 mg por kg de peso corporal, dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de la doxiciclina variaron entre 0,37 y 0,89 µg/ml (con 7 mg

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990)

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990)

por kg de peso corporal), entre 0,7 y 1,14 µg/ml (con 13 mg por kg de peso corporal) y entre 1,62 y 3,18 µg/ml (con 26 mg por kg de peso corporal). Aunque el titular de la autorización de comercialización no presentó ningún dato al respecto, la información procedente del proyecto ARBAO-II⁷ sobre la aparición de resistencia a los antimicrobianos en bacterias causantes de infecciones porcinas en la Unión Europea durante el período 2002-2004 indicó unos porcentajes de resistencia a las tetraciclinas en *Actinobacillus pleuropneumoniae* de entre el 0 % y el 46,0 % y en *Strep. suis* de entre el 48,0 % y el 92,0 %. Se consideró que estos porcentajes de resistencia no podían extrapolarse directamente a la doxiciclina. En un estudio se investigó la seguridad de Doxycycline 50 % polvo soluble en agua administrado en dosis de 0, 10, 50 y 150 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 10 días. La administración de una dosis hasta cinco veces mayor que la dosis terapéutica recomendada fue bien tolerada.

No se presentaron datos clínicos que justificaran el uso de Doxycycline 50 % polvo soluble en agua para el tratamiento de la rinitis atrófica o la bronconeumonía.

Tampoco se presentaron datos de estudios campo que justificaran el uso del producto en cerdos.

En cambio, sí se presentaron datos de farmacovigilancia (resumen de los IPS) correspondientes a los últimos 5 años sobre el uso del producto en cerdos. No se han comunicado acontecimientos adversos en cerdos, ni se han notificado casos de una presunta falta de la eficacia esperada durante ese período.

Los datos disponibles sobre la reducción de residuos en cerdos justifican un tiempo de espera para la carne de 8 días cuando se administra a los animales 10 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 5 días.

Terneros

No se presentaron datos sobre CIM específicamente referidos a cepas de patógenos de interés aisladas en terneros. Un estudio de farmacocinética y residuos demostró que con una dosis diaria de 10 mg de clorhidrato de doxiciclina por kg de peso corporal, administrada una vez al día con el sustituto de la leche durante 5 días, se alcanzaba la C_{max} en 2-3 días con un valor medio de 2,2 a 2,5 µg/ml. En un estudio de Meijer, 1993⁸, tras la administración de hclato de doxiciclina en dosis de 5 mg por kg de peso corporal dos veces al día con el sustituto de la leche durante 5 días a terneros inmaduros, las concentraciones plasmáticas variaron entre 1,0 y 2,3 µg/ml. Kremer, 1988⁹ y Hartman, 1993¹⁰ y 1994¹¹ refirieron unos elevados porcentajes de resistencia en cepas de especies de *Pasteurella* aisladas de terneros para engorde en los Países Bajos. Un estudio demostró que Doxycycline hyclaat 50 % se toleraba bien cuando se administraba a la dosis recomendada de 5 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal dos veces al día durante el doble del tiempo recomendado (10 días). No obstante, la administración de una dosis entre 5 y 10 veces mayor que

⁷ The ARBAO-II study, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, *Acta Veterinaria Scandinavica* 50(19) (2008)

⁸ Meijer y cols., *Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves*, *Vet. Quart.* 15 (1)1 1-5 (1993)

⁹ Kremer y cols., *Resistentiepatronen van enkele uit vlee- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën*, *Tijdschr. Diergeneeskd.*, 113 (23), 1298-1302 (1988)

¹⁰ Hartman, E.G., *Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991*, *Tijdschr. Diergeneeskd.*, 118 (6), 193-195 (1993)

¹¹ Hartman, E.G., *Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten voor dieren in Nederland in 1992*, *Tijdschr. Diergeneeskd.*, 119 (1), 17 (1994)

la dosis terapéutica recomendada no fue bien tolerada por los animales, que presentaron anorexia, diarrea y signos de insuficiencia renal que exigieron la eutanasia.

Un resumen de los datos de estudios de campo (Van Gool, 1986¹²) demostró la eficacia de Ronaxan P.S. 5 % (hclato de doxiciclina) administrado en el sustituto de la leche en una dosis de 10 mg por kg de peso corporal al día durante 4-6 días para el tratamiento de terneros con neumonía causada por *Mycoplasma* y *Past. haemolytica*. Se consideró que el tratamiento había sido eficaz en el 98 % de los terneros tratados con Ronaxan (n=361), en comparación con el 85 % de los terneros tratados con los productos antimicrobianos de referencia (n=174). Un estudio de Kuttler, 1978¹³ demostró que la doxiciclina era eficaz para frenar la anaplasmosis en terneros esplenectomizados e infectados por *Anaplasma marginale*.

No se han presentado datos clínicos ni datos de campo que justifiquen el uso del producto en el tratamiento de la pleuroneumonía (*Histophilus somni*) o la bronconeumonía causada por *H. somni*, *P. multocida*, especies de *Streptococcus* o *Arcanobacterium pyogenes*

Los datos disponibles sobre la reducción de residuos en terneros justifican un tiempo de espera para la carne de 7 días cuando se administra a los animales 5 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 5 días.

Se han presentado datos de farmacovigilancia (resumen de IPS) correspondientes a los últimos 5 años sobre el uso del producto en terneros. No se han comunicado acontecimientos adversos en terneros, ni siquiera informes de una presunta falta de la eficacia esperada durante ese período.

3. Evaluación de la relación entre beneficio y riesgo

Evaluación del beneficio

Pollos

Al no haberse presentado datos sobre otras especies de aves de corral distintas a los pollos, se acordó que las especies de destino debían limitarse a «pollos» en todos los Estados miembros en los que se hubiera autorizado o estuviera pendiente la autorización del producto. En el marco del procedimiento de arbitraje iniciado recientemente de conformidad con el artículo 35 para todas las dosis de polvos solubles en agua y soluciones orales que contienen hclato de doxiciclina para uso en aves de corral y administrados en el agua de bebida (EMEA/V/A/047), se pueden aceptar las siguientes indicaciones:

- Infecciones del tracto respiratorio causadas por especies de *Mycoplasma*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* y *Bordetella avium*.
- Enteritis causada por *Clostridium perfringens* y *Clostridium colinum*.

No se presentaron datos para algunas de las indicaciones; además, en el momento del procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 35, no existían pruebas documentadas sobre la supuesta falta de la eficacia esperada de los productos que contienen doxiciclina en pollos. Al no existir datos que justifiquen la posología para otras infecciones distintas a la colibacilosis, se puede aceptar la posología armonizada de 25 mg de hclato de doxiciclina por

¹² Gool y cols., Caracteristiques pharmacocinetiques et bilan des essais cliniques pour le traitement ou la metaphylaxe des bronchopneumonies infectieuses des veaux par le roxanan, Proc. 14th World Congr. Dis. Cattle, 627-631 (1986)

¹³ Kuttler y cols., Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

kg de peso corporal durante 3 a 5 días para todas las indicaciones, por tratarse del extremo superior del intervalo de dosis que se ha utilizado tradicionalmente y que no plantea ningún riesgo para la seguridad.

Los datos de reducción de residuos en pollos justifican un tiempo de espera para la carne de 5 días cuando se administra a los animales 25 mg de hiclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 5 días.

Cerdos

Puesto que los cerdos son especies de destino en todos los RCP actuales (excepto en el RCP del producto autorizado en los Países Bajos), se consideró que podía aceptarse «cerdos» como especie de destino en la información armonizada del producto. No se han encontrado discrepancias importantes entre los Estados miembros en las siguientes indicaciones:

- Rinitis atrófica causada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*
- Bronconeumonía causada por *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* y *Mycoplasma hyorhinis*
- Pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Se presentaron datos clínicos limitados para justificar el uso del producto en el tratamiento de la pleuroneumonía causada por *A. pleuropneumoniae*, y no se presentaron datos clínicos ni datos de campo para justificar el uso de doxiciclina en el tratamiento de la rinitis atrófica o la bronconeumonía en cerdos. No se encontraron discrepancias claras entre los Estados miembros en la posología de 10 mg de hiclato de doxiciclina por kg de peso corporal durante 3 a 5 días. Aunque los datos presentados sugieren que esta dosis podría no ser la óptima y cada vez son más los datos publicados en la literatura científica sobre la aparición de resistencia a las tetraciclinas entre los patógenos que afectan al tracto respiratorio porcino, no existían pruebas claras que justificaran la necesidad de modificar las dosis o las indicaciones. El resumen de los datos contenidos en los IPS indicó que no existían problemas de seguridad, ni tampoco una presunta falta de la eficacia esperada en relación con esta indicación o la duración de la dosis.

Los datos de reducción de residuos en cerdos justifican un tiempo de espera para la carne de 8 días cuando se administra a los animales 10 mg de hiclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 5 días.

Terneros

Los terneros son especies de destino en todos los RCP actuales (excepto en el RCP del producto autorizado en los Países Bajos). Se acordó que en la ficha técnica armonizada del producto debía aclararse que las especies de destino eran «terneros prerrumiantes». No se han encontrado discrepancias importantes entre los Estados miembros en las siguientes indicaciones:

- Bronconeumonía y pleuroneumonía causadas por especies de *Pasteurella*, especies de *Streptococcus*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* y especies de *Mycoplasma*.

Se presentaron algunos datos de estudios de campo para justificar el uso del producto en el tratamiento de la neumonía causada por *Mycoplasma* y *P. haemolytica* en terneros, pero no se presentaron datos clínicos ni estudios de campo que justificaran el uso del producto en el tratamiento de la pleuroneumonía (*H. somni*) o la bronconeumonía causadas por *H. somni*, *P. multocida*, especies de *Streptococcus* o *A. pyogenes*. El resumen de los datos de los IPS no indica problemas de seguridad ni una presunta falta de la eficacia esperada en relación con esta indicación o la duración de la dosis. Cuando se consideraron todos los factores, los datos disponibles no fueron suficientes para justificar una modificación de la dosis o la posología.

Los datos de reducción de residuos en terneros justifican un tiempo de espera para la carne de 7 días cuando se administra a los animales 5 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal dos veces al día durante 5 días.

Evaluación del riesgo

La doxiciclina figura como un «antimicrobiano de gran importancia» para uso humano, y «de una importancia crítica» para uso veterinario de acuerdo con los criterios de la OMS de 2007. En la medicina humana, la doxiciclina es el tratamiento de elección para la traqueobronquitis aguda, la bronquitis aguda y la bronquiolitis aguda causadas por infecciones bacterianas primarias (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) y sobreinfecciones bacterianas (especies de *Pneumococci*, *Haemophilus*). La transmisión a través de los alimentos, por contacto directo o por el aire de microorganismos resistentes (determinantes resistentes) puede considerarse un riesgo relacionado con el uso del producto, a pesar de que la cuantificación de la transmisión de agentes zoonóticos y la transferencia horizontal de genes de resistencia entre bacterias animales y humanas es extremadamente difícil *in vivo* (F. J. Angulo y cols., 2004)¹⁴. En el procedimiento de arbitraje iniciado de conformidad con el artículo 35 para polvos solubles en agua y soluciones orales que contienen hclato de doxiciclina, se constató una elevada tasa de resistencia a las tetraciclinas en cepas de *E. coli* aisladas en pollos (De Jong y cols., 2009)¹⁵. Se han documentado también unos elevados porcentajes de resistencia a las tetraciclinas en patógenos que afectan al tracto respiratorio porcino (estudio ARBAO-II, 2008)⁷. Para garantizar un uso eficaz y seguro del producto sobre el terreno, se necesita una definición adecuada de las indicaciones que facilite información clara a los usuarios del producto sobre la eficacia esperada, así como una posología adecuada para las indicaciones.

Puesto que los datos sobre terneros presentados en el expediente para justificar los datos clínicos se refieren a terneros prerrumiantes, sin que esté claro el estado de madurez del rumen en algunos estudios que acompañan al expediente, y considerando los cambios en parámetros farmacocinéticos esenciales tras la administración intravenosa en terneros prerrumiantes frente a terneros rumiantes y el hecho de que no exista un margen claro de seguridad que permita la modificación de la dosis diaria en los terneros, es necesario indicar claramente que las especies de destino son terneros prerrumiantes.

No se ha propuesto modificar la pauta posológica para pollos, cerdos y terneros, por lo que la exposición del medio ambiente a la doxiciclina no aumentará. No es previsible que las indicaciones propuestas del producto supongan un riesgo para el medio ambiente.

Medidas para controlar o mitigar el riesgo

En la sección 4.5 del RCP se han incluido las precauciones para limitar la aparición de resistencia, recomendadas por el CVMP durante el procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 35. Dichas advertencias se han ampliado para tener en cuenta la resistencia a las tetraciclinas observada en cepas aisladas de cerdos y terneros. Se ha añadido información al RCP referente a los mecanismos generales de resistencia a las tetraciclinas.

Para ayudar a garantizar una biodisponibilidad óptima sobre el terreno, se ha incluido una advertencia en la sección 4.8 del RCP que hace referencia a la posible quelación de cationes por acción de la doxiciclina.

¹⁴ F. J. Angulo y cols., Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance, *J. Vet. Med.* 51: 374 – 379

¹⁵ De Jong y cols.: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals. *J Antimicrob. Chemotherapy* 63, 733-744, 2009

Cuando se administra a pollos una dosis de 25 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 5 días; a cerdos una dosis de 10 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal al día durante 5 días; y a terneros una dosis de 5 mg de hclato de doxiciclina por kg de peso corporal dos veces al día durante 5 días, se consideran suficientes unos tiempos de espera para la carne de 5, 8 y 7 días, respectivamente, para garantizar la seguridad del consumidor.

Para asegurar que el producto se utilice únicamente en terneros jóvenes antes de que se hagan rumiantes, se han actualizado las especies de destino para que indiquen «terneros prerrumiantes».

Evaluación de la relación entre beneficio y riesgo

Los datos científicos disponibles son claramente muy limitados para justificar muchas de las indicaciones propuestas para uso del producto; no obstante, se puede considerar que su «uso esté suficientemente comprobado».

Por otra parte, tampoco existen datos de farmacovigilancia de riesgos graves que demuestren una asociación con la posología actualmente recomendada en pollos, cerdos o terneros prerrumiantes y, en consecuencia, se puede mantener esa posología sin cambios.

En vista de la debilidad de los datos disponibles, se han definido con más precisión las indicaciones y se han reforzado las advertencias y recomendaciones del RCP sobre la resistencia antimicrobiana.

La conclusión final sobre la relación entre beneficio y riesgo para el uso del producto sigue siendo positiva.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando:

- que el CVMP ha llegado a la conclusión de que el objetivo del procedimiento de arbitraje es la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- que el CVMP ha revisado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por el titular de la autorización de comercialización y ha examinado todos los datos presentados;

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Doxycycline 50 % polvo soluble en agua y denominaciones asociadas (*ver Anexo I*).

Anexo III

Ficha técnica o resumen de las características del producto y envase primario

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Debe rellenarse a nivel nacional

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por gramo:

Sustancia activa:

Doxiciclina hiclato 500 mg
(equivalente a 433 mg de doxiciclina)

Excipientes:

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

Polvo ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Terneros prerrumiantes, porcino, pollos.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias y del tracto digestivo causadas por microorganismos sensibles a la doxiciclina.

Terneros prerrumiantes:

- Bronconeumonía y pleuroneumonía causadas por *Pasteurella spp*, *Streptococcus spp*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma spp*.

Porcino:

- Rinitis atrófica causada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronconeumonía causada por *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* y *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Pollos:

- Infecciones de las vías respiratorias causadas por *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* y *Bordetella avium*;
- Enteritis causada por *Clostridium perfringens* y *Clostridium colinum*.

4.3 Contraindicaciones

No usar en caso de hipersensibilidad a las tetraciclinas o a algún excipiente.

No usar en animales con insuficiencia hepática o renal graves.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

No procede.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Debido a las diferencias (temporales, geográficas) en la sensibilidad de las bacterias a la doxiciclina, es muy recomendable tomar muestras y realizar pruebas de sensibilidad a los microorganismos presentes en los animales de granja enfermos.

Se ha observado una alta tasa de resistencia de *E. coli*, aisladas de pollos, a las tetraciclinas. Por tanto, el medicamento debe utilizarse para tratar infecciones causadas por *E. coli* sólo después de que se hayan realizado las pruebas de sensibilidad. En algunos países de la Unión Europea, también se ha registrado resistencia de los patógenos respiratorios de porcino (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*), así como de los patógenos de los terneros (*Pasteurella spp*) a las tetraciclinas.

Debido a que los patógenos diana no se pueden erradicar, el medicamento debería combinarse con buenas prácticas de manejo, como por ejemplo: buena higiene, ventilación adecuada y evitar el exceso de existencias.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento a los animales

Durante la manipulación del medicamento, se debe evitar el contacto con la piel y su inhalación, puesto que existe el riesgo de que se produzca sensibilización y dermatitis de contacto. Por esto se aconseja el uso de guantes y mascarilla.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Ninguna conocida.

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Gestación y lactancia:

Debido a que la doxiciclina se deposita en el tejido óseo joven, el uso de este medicamento deberá ser limitado durante la gestación y la lactancia.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No utilizar junto con antibióticos bactericidas como las penicilinas y las cefalosporinas. Las tetraciclinas pueden quelar cationes (p. ej. Mg, Mn, Fe y Al), lo que podría reducir la biodisponibilidad.

4.9 Posología y vía de administración

Este medicamento debe administrarse vía oral en lacto-reemplazante o en agua de bebida.

Terneros prerrumiantes: 10 mg de doxiciclina hclato/kg de peso vivo/día, que corresponden a 20 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos, dividido en 2 tomas.

Cerdos: 10 mg de doxiciclina hclato/kg de peso vivo/día, que corresponden a 20 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos.

Pollos: 25 mg de doxiciclina hclato/kg de peso/día, que corresponden a 50 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos.

Para la administración del medicamento con agua de bebida, se debe calcular la cantidad diaria exacta de medicamento basándose en la dosis recomendada y el número y el peso de los animales que vayan a ser tratados, conforme a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{mg de medicamento/kg de peso vivo/día} \quad \times \quad \text{Peso medio (kg) de los animales que vayan a ser tratados}}{\text{Consumo medio diario (litros) por animal}} = \dots \text{ mg de medicamento por litro de agua de bebida}$$

Con el fin de garantizar que se administra la dosis correcta, el peso vivo deberá ser lo más preciso posible.

La ingesta del agua medicada dependerá de las condiciones clínicas de los animales. Para obtener la dosis correcta, tal vez deba ajustarse la concentración en el agua de bebida.

Se recomienda el uso de un instrumento de medición debidamente calibrado si se emplean envases con varias unidades. La dosis diaria se debe añadir al agua de bebida, de modo que toda la medicación se ingiera en 24 horas. El agua medicada deberá prepararse de nuevo cada 24 horas. Se recomienda preparar una disolución concentrada de aproximadamente 100 gramos de medicamento por litro de agua y diluirla para formar las siguientes concentraciones terapéuticas, si fuera necesario.

Alternativamente, la disolución concentrada se puede utilizar en un dosificador proporcional de agua. El lacto-reemplazante medicado deberá emplearse inmediatamente.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

En los terneros puede producirse una degeneración miocárdica aguda, en ocasiones mortal, después de ingerir una dosis única o múltiple. Esto suele producirse como consecuencia de una sobredosis, por lo que es importante medir las dosis con precisión.

4.11 Tiempos de espera

Carne:

Terneros prerrumiantes: 7 días

Cerdos: 8 días

Pollos: 5 días

Su uso no está autorizado en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para consumo humano.

Su uso no está autorizado en bovino cuya leche se utiliza para consumo humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, tetraciclinas

Código ATCvet: QJ01AA02

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas a nivel intracelular uniéndose a las subunidades ribosómicas 30-S. Esto interfiere con la unión del aminoacetil-tRNA al sitio de unión del complejo ribosomal mRNA e impide que los aminoácidos se adhieran a los extremos de las cadenas peptídicas.

La doxiciclina inhibe el crecimiento de las bacterias, micoplasma, clamidia, riquetsia y determinados protozoos.

Se han descrito cuatro mecanismos de resistencia a las tetraciclinas adquiridos por los microorganismos: Menor acumulación de tetraciclinas (menor permeabilidad de la pared celular

bacteriana y flujo activo), protección proteica del ribosoma bacteriano, inactivación enzimática del antibiótico y mutaciones del rRNA (impidiendo que la tetraciclina se una al ribosoma). La resistencia a las tetraciclinas suele adquirirse mediante plásmidos u otros elementos móviles (p. ej. transposones conjugativos). También se ha descrito una resistencia cruzada entre tetraciclinas. Debido a la mayor liposolubilidad y la mayor facilidad para atravesar las membranas celulares (en comparación con las tetraciclinas), la doxiciclina mantiene cierto grado de eficacia frente a microorganismos con resistencia adquirida a las tetraciclinas.

5.2 Datos farmacocinéticos

La doxiciclina se absorbe rápida y casi completamente en el intestino. La presencia de alimento en el intestino no influye en la absorción de la doxiciclina. La distribución y penetración de la doxiciclina son buenas en la mayoría de los tejidos corporales.

Tras la absorción, las tetraciclinas apenas se metabolizan. A diferencia de las otras tetraciclinas, la doxiciclina se excreta principalmente a través de las heces.

Terneros

Tras una dosis de 10 mg/kg/día durante cinco días, se observó un tiempo medio de eliminación de entre 15 y 28 horas. La concentración plasmática de doxiciclina alcanzó una media de 2,2 a 2,5 µg/ml.

Porcino

En porcino no se observó ninguna acumulación de doxiciclina en plasma tras la administración del tratamiento en el agua de bebida. Se encontraron unos valores plasmáticos medios de $0,44 \pm 0,12$ µg/ml a los tres días de administrar el medicamento, con una dosis media de 10 mg/kg.

Aves de corral

Se alcanzaron concentraciones plasmáticas estables de $2,05 \pm 0,47$ µg/ml a las 6 horas de comenzar el tratamiento y variaron entre 1,28 y 2,18 µg/ml con una dosis de 25 mg/kg durante 5 días.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico
Lactosa

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 36 meses.

Período de validez una vez abierto el envase primario: 3 meses.

Período de validez después de su reconstitución en agua de bebida: 24 horas.

Período de validez después de su reconstitución en lacto-reemplazante: uso inmediato.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

No refrigerar ni congelar.

Proteger de la congelación.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Envase de polipropileno blanco de 1000 g cubierto con una tapa de polietileno de baja densidad.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Países Bajos
research@dopharma.com

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Debe rellenarse a nivel nacional

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Debe rellenarse a nivel nacional

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Debe rellenarse a nivel nacional

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Envase de PP****1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO***Debe rellenarse a nivel nacional***2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA SUSTANCIA ACTIVA Y OTRAS SUSTANCIAS**

Doxiciclina hclato 500 mg/g
(equivalente a 433 mg/g de doxiciclina)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

4. TAMAÑO DEL ENVASE

1 kg.

5. ESPECIES DE DESTINO

Terberos prerrumiantes, porcino y pollos

6. INDICACIONES DE USO

Tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias y del tracto digestivo causadas por microorganismos sensibles a la doxiciclina.

Terberos prerrumiantes:

- Bronconeumonía y pleuroneumonía causadas por *Pasteurella spp*, *Streptococcus spp*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma spp*.

Porcino:

- Rinitis atrófica causada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronconeumonía causada por *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* y *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Pollos:

- Infecciones de las vías respiratorias causadas por *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* y *Bordetella avium*;
- Enteritis causada por *Clostridium perfringens* y *Clostridium colinum*.

7. MODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral, tras su disolución en agua de bebida/lacto-reemplazante.

Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO DE ESPERA

Carne:

Terneros prerrumiantes: 7 días

Porcino: 8 días

Pollos: 5 días

Su uso no está autorizado en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para consumo humano.

Su uso no está autorizado en bovino cuya leche se utiliza para consumo humano.

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES) SI PROCEDE(N)

Lea el prospecto antes de usar.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

Período de validez una vez abierto el envase primario: 3 meses.

Período de validez después de su reconstitución en agua de bebida: 24 horas.

Período de validez después de su reconstitución en lacto-reemplazante: uso inmediato.

Una vez abierto, utilizar antes de:

11. PRECAUCIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

No refrigerar ni congelar.

Proteger de la congelación.

12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

13. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”, Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN O USO, si procede

Uso veterinario- medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS”

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Países Bajos

16. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Debe rellenarse a nivel nacional

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lote {número}

B. PROSPECTO

PROSPECTO

Debe rellenarse a nivel nacional

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de autorización de comercialización:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Países Bajos

Fabricante que libera el lote:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Países Bajos

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Debe rellenarse a nivel nacional

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA SUSTANCIA ACTIVA Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Sustancia activa:

Doxiciclina hiclato 500 mg/g
(equivalente a 433 mg/g de doxiciclina)

Polvo ligeramente amarillo.

4. INDICACIONES DE USO

Tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias y del tracto digestivo causadas por microorganismos sensibles a la doxiciclina.

Terneros prerrumiantes:

- Bronconeumonía y pleuroneumonía causadas por *Pasteurella spp*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma spp*.

Porcino:

- Rinitis atrófica causada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*;
- Bronconeumonía causada por *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* y *Mycoplasma hyorhinis*;
- Pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Pollos:

- Infecciones de las vías respiratorias causadas por *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* y *Bordetella avium*;
- Enteritis causada por *Clostridium perfringens* y *Clostridium colinum*.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en caso de hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas o a algún excipiente.
No usar en animales con insuficiencia hepática o renal graves.

6. REACCIONES ADVERSAS

Ninguna conocida.

Si observa cualquier efecto de gravedad o no mencionado en este prospecto, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Terneros prerrumiantes, porcino, pollos

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO(S) Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Terneros prerrumiantes: 10 mg de doxiciclina hclato/kg de peso vivo/día, que corresponde a 20 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos, dividido en 2 tomas.

Cerdos: 10 mg de doxiciclina hclato/kg de peso vivo/día, que corresponde a 20 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos.

Pollos: 25 mg de doxiciclina hclato/kg de peso vivo/día, que corresponde a 50 mg de medicamento por kilo de peso, durante 3-5 días consecutivos.

Este medicamento debe administrarse vía oral en lacto-reemplazante o en agua de bebida.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Para la administración del medicamento con agua de bebida, se debe calcular la cantidad diaria exacta de medicamento basándose en la dosis recomendada y el número y el peso de los animales que vayan a ser tratados, conforme a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{mg de medicamento/kg de peso vivo/día}}{\text{Consumo medio diario (litros) por animal}} \times \text{Peso medio (kg) de los animales que vayan a ser tratados} = \dots \text{ mg de medicamento por litro de agua de bebida}$$

Con el fin de garantizar que se administra la dosis correcta, el peso vivo deberá ser lo más preciso posible.

La ingesta del agua medicada dependerá de las condiciones clínicas de los animales. Para obtener la dosis correcta, tal vez deba ajustarse la concentración en el agua de bebida.

Se recomienda el uso de un instrumento de medición debidamente calibrado si se emplean envases con varias unidades. La dosis diaria se debe añadir al agua de bebida, de modo que toda la medicación se ingiera en 24 horas. El agua medicada deberá prepararse de nuevo cada 24 horas. Se recomienda preparar una disolución concentrada de aproximadamente 100 gramos de medicamento por litro de agua y diluirla para formar las siguientes concentraciones terapéuticas, si fuera necesario.

Alternativamente, la disolución concentrada se puede utilizar en un dosificador proporcional de agua. El lacto-reemplazante medicado deberá emplearse inmediatamente.

10. TIEMPO DE ESPERA

Carne:

Terneros prerrumiantes: 7 días

Porcino: 8 días

Pollos: 5 días

Su uso no está autorizado en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para consumo humano.

Su uso no está autorizado en bovino cuya leche se utiliza para consumo humano.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Conservar a una temperatura inferior a 25°C.

No refrigerar ni congelar.

Proteger de la congelación.

No usar después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de CAD.

Período de validez una vez abierto el envase: 3 meses.

Período de validez después de la reconstitución en agua de bebida: 24 horas.

Período de validez después de la reconstitución en lacto-reemplazante: uso inmediato.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Precauciones especiales para su uso en animales

Debido a las diferencias (temporales, geográficas) en la sensibilidad de las bacterias a la doxiciclina, es muy recomendable tomar muestras y realizar pruebas de sensibilidad a los microorganismos presentes en los animales de granja enfermos.

Se ha observado una alta tasa de resistencia de *E. coli*, aisladas de pollos, a las tetraciclinas. Por tanto, el medicamento debe utilizarse para tratar infecciones causadas por *E. coli* sólo después de que se hayan realizado las pruebas de sensibilidad. En algunos países de la Unión Europea también se ha registrado resistencia de los patógenos respiratorios de porcino (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*), así como de los patógenos de los terneros (*Pasteurella spp*) a las tetraciclinas.

Debido a que los patógenos diana no se pueden erradicar, el medicamento deberá combinarse con buenas prácticas de manejo, como por ejemplo: buena higiene, ventilación adecuada y evitar el exceso de existencias.

Precauciones para la persona que administre el medicamento

Durante la manipulación del medicamento, se debe evitar el contacto con la piel y su inhalación, puesto que existe el riesgo de que se produzca sensibilización y dermatitis de contacto. Por esto se aconseja el uso de guantes y mascarilla.

Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Debido a que la doxiciclina se deposita en el tejido óseo joven, el uso de este medicamento deberá ser limitado durante la gestación y la lactancia.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No utilizar junto con antibióticos bactericidas como las penicilinas y las cefalosporinas.

Las tetraciclinas pueden quelar cationes (p. ej. Mg, Mn, Fe y Al), lo que podría reducir la biodisponibilidad.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos)

En los terneros puede producirse una degeneración miocárdica aguda, en ocasiones mortal, después de ingerir una dosis única o múltiple. Esto suele producirse como consecuencia de una sobredosis, por lo que es importante medir las dosis con precisión.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

Debe rellenarse a nivel nacional

15. INFORMACIÓN ADICIONAL