

ANEXO I

**NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS DEL MEDICAMENTO, ESPECIES DE
DESTINO, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especies de destino	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Bélgica, República Checa, Alemania, Grecia, España, Francia, Italia, Países Bajos, Polonia, Portugal y Eslovaquia	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 4º 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona, España)	DOXYPREX	Premezcla	100 mg/g	Cerdos (después del destete)	Uso con el pienso	10 mg/kg de peso corporal

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción y antecedentes

Doxyprex 100 mg premezcla se presenta en sacos termosellados de 5, 20 y 25 kg con 100 mg/g de doxiciclina base en forma de hclato. En España, el medicamento está autorizado para el tratamiento de las enfermedades respiratorias porcinas causadas por *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* y *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Esa misma indicación es la que se solicitó al inicio del procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM). Tras los debates del CMD(v), la indicación propuesta se sustituyó durante el PRM por la siguiente: “Tratamiento de las enfermedades respiratorias porcinas causadas por cepas de *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* y *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibles a la doxiciclina.”

Alemania notificó a la EMEA el 30 de mayo de 2006 que el CMD(v) no había llegado a un acuerdo acerca del medicamento. De conformidad con el apartado 4 del artículo 33 de la Directiva 2001/82/CE, modificada, el asunto se remitió al CVMP.

El motivo fue que la autoridad nacional competente de Alemania consideraba que este medicamento veterinario podía representar un grave riesgo potencial para la salud de los animales debido a que su eficacia no había quedado suficientemente demostrada en el expediente.

El CVMP, en su reunión de 21-22 de junio de 2006, inició un procedimiento de remisión conforme al apartado 4 del artículo 33 de la Directiva 2001/82/CE, modificada, para Doxyprex 100 mg premezcla. Se solicitó al titular de la autorización de comercialización (TAC) que justificara la indicación y la posología consideradas en el reciente PRM. Las respuestas fueron remitidas a la EMEA el 19 diciembre 2006.

2. Comentario

En la introducción a las respuestas, el solicitante ha expuesto su justificación para la presentación de esta solicitud basándose en un “uso claramente establecido”. Se afirma que las premezclas basadas en la doxiciclina para cerdos en dosis recomendadas de 10 mg/kg una vez al día durante 5 días están autorizadas en la UE desde 1985. Hay otros productos parecidos en la UE que se administran durante 8 a 10 días.

En el anexo I de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE, se señala que la experiencia poscomercialización con otros medicamentos que contengan los mismos componentes reviste una gran importancia, y que los solicitantes deben hacer especial hincapié en este aspecto. Por tanto, el CVMP consideró que los informes mencionados anteriormente aportan pruebas favorables de la seguridad y la eficacia de la doxiciclina en general, pero también de las formulaciones finales específicas que se comercializan en España.

1. Ensayo clínico fundamental con doxiciclina al 10% premezcla

Se comentaron la elección de productos de control positivos y la pauta de administración empleada:

El solicitante explicó que cuando eligió controles positivos en el ensayo de campo fundamental, su intención no era comparar su medicamento con otro que llevaba usándose al menos 10 años en la Comunidad en la posología propuesta. De hecho, se eligieron dos controles positivos porque, en aquellos momentos, en España no había comercializado ningún producto de referencia en premezcla basado en la doxiciclina. Los productos de control positivos se eligieron basándose en que también eran premezclas medicamentosas, indicadas para cerdos, que contenían un solo principio activo que tenía un espectro de actividad que abarcaba los microorganismos causantes de las indicaciones propuestas. El solicitante ha explicado la dosis elegida.

Aunque la elección de controles positivos no sería aceptable si la valoración se hiciera en virtud de las normas vigentes, el CVMP concluyó que el solicitante ha justificado que en aquellos momentos no

existía ninguna premezcla autorizada basada en la doxiciclina para las indicaciones propuestas. El solicitante tiene una justificación válida para la elección de los productos usados como controles positivos. Además, se utilizó un control negativo. Dado que el análisis estadístico es apropiado, el diseño de este estudio permite concluir que la formulación final concreta ha demostrado eficacia de campo en comparación con un grupo de control negativo y que se ha asociado a resultados al menos tan favorables como los del producto de comparación TM550 (oxitetraciclina).

Parece que no se han presentado estudios de confirmación de dosis en el estudio mencionado anteriormente, por lo que es importante que las referencias aportadas muestren datos sólidos que respalden la eficacia de campo del medicamento.

En respuesta a la pregunta del CVMP, el solicitante no ha comentado ni justificado las dos dosis (200 ppm y 300 ppm) de Doxyprex que se emplean en el ensayo clínico. Durante el PRM, el solicitante sí explicó en cambio que el índice de incorporación de doxiciclina en el pienso utilizado en el ensayo clínico se decidió teniendo en cuenta la variabilidad que se encontraría en el campo con respecto al peso corporal del cerdo y al consumo de pienso. El objetivo principal fue intentar garantizar el consumo de la dosis propuesta de 10 mg/kg de peso corporal. Se observa que durante los primeros días de tratamiento, la incorporación de 300 ppm se aproximó más a la dosis recomendada, pero a medida que se incrementó el consumo de pienso, se consiguió con 200 ppm.

La justificación se consideró aceptable, pero debería modificarse el apartado posología del RCP para reflejar más claramente el uso que propone y documenta el solicitante. No debería recalcarse tanto la incorporación estándar de 250 ppm en relación con el consumo “normal” de alimentos. También convendría mencionar que el índice de incorporación debería basarse en el consumo medio de alimentos cuando se inicia el tratamiento.

En el CVMP/627/01 y en la directriz de BPC se afirma que la respuesta al tratamiento debe basarse en criterios clínicos y microbiológicos siempre que sea posible. Debería justificarse la falta de pruebas de curación bacteriológica, que podría afectar a la redacción de la indicación.

El solicitante ha presentado un informe científico sobre el complejo respiratorio porcino (CRP) y ha señalado también que la directriz mencionada no estaba en vigor cuando se realizó el estudio ni cuando se presentó por primera vez a la autoridad española. En el ensayo clínico fundamental, se demostró claramente la presencia de *P.multocida* y *B.bronchiseptica* en cerdos enfermos, si bien no se obtuvieron muestras después del tratamiento para constatar la curación bacteriológica. El solicitante justifica que la presencia de *M.hypopneumoniae* no se determinó con métodos bacteriológicos porque en aquellos momentos era difícil aislar esta bacteria y se dio por hecho su presencia. El solicitante aportó pruebas de la eficacia del principio activo, doxiciclina, frente a *M.hypopneumoniae* en cerdos a partir de la bibliografía publicada y de los estudios de CIM. Todas estas referencias se aportaron con la presentación original.

Se eligieron granjas en las que al menos el 20% de los cerdos presentaran signos clínicos de enfermedad respiratoria. Todos los grupos de cerdos estudiados mostraban estos signos. Los criterios de valoración clínicos fueron el “tiempo hasta la curación clínica” y la “curación clínica global”. Se valoraron las recaídas. En la práctica, la premezcla se administra normalmente a cerdos que presentan signos clínicos y a los cerdos en contacto con ellos, por lo que este principio activo sirve para controlar los signos clínicos de la enfermedad. La eficacia frente a *M. hypopneumoniae* no se ha establecido en el estudio de campo, ya que no se demostró la presencia de este patógeno.

El CVMP considera que el hecho de que no se obtuvieran muestras bacteriológicas después del tratamiento significa que no puede suponerse ni asegurarse la curación bacteriológica.

Por estos motivos, se sugiere el texto siguiente para la indicación propuesta:

“Tratamiento y prevención de las enfermedades respiratorias porcinas causadas por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica* sensibles a la doxiciclina, cuando se haya diagnosticado la enfermedad en la pira.”

El Comité coincidió en que todas las recomendaciones de uso prudente deberían englobarse en el apartado 4.5. Dada la sensibilidad variable de las bacterias a la doxiciclina, el uso del medicamento debería basarse en la obtención de muestras bacteriológicas y en pruebas de sensibilidad o en la experiencia reciente en la granja.

También deben introducirse modificaciones en la sección de farmacocinética del RCP, así como el origen de los valores de CIM incluidos en esta sección.

El solicitante ha aportado un comentario completo sobre los análisis estadísticos realizados en el ensayo fundamental. Durante el procedimiento de reconocimiento mutuo se cuestionó esta evaluación estadística y se comprobó que era inadecuada, por lo que el solicitante la repitió utilizando la base de datos original. En su opinión, esta nueva evaluación se adaptaba mejor a la Directriz EMEA/CVMP/816/00 y obtuvo una significación clínica mayor. Se definió un nuevo criterio de valoración principal, el **tiempo hasta la curación clínica**, es decir, el tiempo transcurrido hasta la desaparición de los signos clínicos.

Los nuevos criterios de valoración secundarios fueron el **porcentaje de animales con curación clínica el día 7 y las tasas de recaída y mortalidad. Las evaluaciones globales estaban justificadas porque están incorporadas en la directriz sobre estadística.**

En cuanto al **tiempo hasta la curación clínica**, los grupos que recibieron Doxyprex en dosis de 200 ppm y 300 ppm mostraron la curación al cabo de 3,2 y 3,33 días, respectivamente, en comparación con el grupo de TM550, que la alcanzó a los 8,2 días; el grupo de Stabox, a los 11,75 días y el grupo de control, a los 13,67 días. En un análisis de dos por dos, ambos grupos tratados con Doxyprex tardaron menos tiempo en curarse que los grupos de control positivo y negativo. El **tiempo hasta la curación clínica** se consideró el criterio de valoración principal.

El CVMP concluyó que, en virtud de los requisitos de la BPC “vigentes”, el diseño de este estudio fundamental adolece de numerosos defectos. Esta opinión coincide con la vertida por la autoridad nacional competente alemana (BLV) y con la opinión de los expertos. Sin embargo, el estudio se realizó y se evaluó antes de que se publicaran estos requisitos y el solicitante ha intentado efectuar muchos análisis adicionales de los datos originales y ha justificado diversos defectos. Aunque a primera vista parece que el número concreto de cerdos afectados es pequeño, el solicitante ha justificado que, debido a la enorme diferencia de los resultados entre los grupos de Doxyprex y de control, el reducido número de animales todavía permite lograr una potencia del 80%. Por consiguiente, debería ser aceptable. Todos los resultados muestran una clara mejoría de los cerdos tratados con Doxyprex, sin recaídas ni muertes, en comparación con un control negativo. En resumen, el solicitante ha realizado diversos análisis basados en los datos originales y parece que se han efectuado correctamente.

Los defectos del ensayo clínico fundamental que demostró la eficacia del producto para el tratamiento de *P. multocida* y *B. bronchiseptica* se compensaron con un comentario de los datos de campo en las referencias bibliográficas aportadas. El solicitante demostró con estas referencias que el producto reúne los criterios para una solicitud basada en un uso claramente establecido.

Para concluir, el solicitante ha justificado su solicitud para el principio activo, doxiciclina, basada en un uso claramente establecido. Las referencias presentadas confirmaron la farmacodinamia, con datos de la CIM (de hace más de 5 años), y la farmacocinética del principio activo, doxiciclina. Además, se presentan el estudio de farmacocinética en el que se usó la formulación final y datos de CIM más recientes (2001) correspondientes a patógenos respiratorios aislados de cerdos en España. El solicitante presentó un estudio de tolerancia de las especies de destino y datos de farmacovigilancia posterior a la comercialización para respaldar la seguridad del medicamento. La resistencia está suficientemente cubierta en la bibliografía. El solicitante realizó un ensayo de campo fundamental, controlado, aleatorizado, en dos centros con su formulación final para demostrar la eficacia frente a la enfermedad respiratoria causada por *P. multocida* y *B. bronchiseptica*. La experiencia poscomercialización presentada consta de:

(1) Farmacovigilancia: se afirma que no se han recibido sospechas de reacciones adversas al medicamento ni informes de falta de eficacia.

(2) Cinco opiniones de experto redactadas por veterinarios que trabajan en estrecho contacto con importantes granjas porcinas de España, todos ellos con comentarios positivos sobre su uso de este producto. A partir de toda esta información, no se puede identificar un grave riesgo potencial significativo para la seguridad o la eficacia de Doxyprex para el tratamiento o el control de los signos clínicos del complejo respiratorio porcino causado por *P.multocida* y *B.bronchiseptica*.

2. Segundo estudio clínico “Eficacia de la doxiciclina en el pienso para el control de la neumonía causada por *P. multocida* y *Mycoplasma hyopneumoniae*”

Parece que no se han presentado estudios de confirmación de dosis en este estudio, por lo que es importante que las referencias aportadas muestren datos sólidos que respalden la eficacia de campo del medicamento.

Pulmodox está indicado para la prevención de las enfermedades respiratorias clínicas y no para su tratamiento.

A fin de establecer que Doxyprex tiene una biodisponibilidad parecida a la del medicamento Pulmodox al 5% premezcla, el solicitante hizo referencia a la información del RCP y a la página web hebra.org. Se señaló que, aunque existen pequeñas diferencias en la posología, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio media y máxima son similares.

Sin embargo, hay diferencias tanto en la dosis recomendada (12,5 mg/kg al día frente a 10 mg/kg al día) como en la duración del tratamiento (8 días frente a 7 días).

Basándose en esta información, el CVMP reconoció que las referencias aportadas no constituyen una prueba **fundamental** adecuada de la eficacia clínica del medicamento Doxyprex para la indicación y la pauta posológica propuestas frente a *M. Hyopneumoniae*.

3. Conclusiones y recomendaciones

La recomendación del CVMP es autorizar la comercialización de Doxyprex 100 mg/g premezcla medicamentosa para cerdos para la siguiente indicación propuesta porque se han obtenido resultados positivos en un análisis de riesgo:beneficio y no se han identificado graves riesgos potenciales.

“Tratamiento y prevención de las enfermedades respiratorias porcinas causadas por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica* sensibles a la doxiciclina, cuando se haya diagnosticado la enfermedad en la piara.”

Debido a la falta de pruebas fundamentales sobre la eficacia clínica para la indicación de *M. hyopneumoniae*, no fue posible realizar un análisis de riesgo:beneficio. Por tanto, se recomienda eliminar este patógeno de las indicaciones.

ANEXO III

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y
PROSPECTO**

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Doxyprex 100 mg/g Premezcla

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo contiene:

Principio activo:

100 mg of Doxiciclina base como hclato

Excipientes:

Semolina c.s.p.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Premezcla medicamentosa

Doxyprex se presenta como gránulos amarillos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Especies a las que va destinado el medicamento

Cerdos (después del destete).

4.2. Indicaciones de uso, especificando las especies a las que va destinado

Para el tratamiento y prevención de la enfermedad respiratoria porcina causada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*, sensibles a la doxiciclina, cuando la presencia de la enfermedad ha sido diagnosticada en la explotación.

4.3. Contraindicaciones

No administrar a animales con hipersensibilidad a las tetraciclinas.

No administrar a animales con alteraciones hepáticas.

4.4. Advertencias especiales

El consumo de pienso medicado por parte de los animales puede alterarse como consecuencia de la enfermedad. En caso de una ingesta insuficiente de pienso, los animales deben ser tratados por vía parenteral.

4.5. Precauciones especiales que deben adoptarse durante su empleo

Precauciones especiales para su uso en animales

Dada la variabilidad en la sensibilidad de las bacterias a la doxiciclina, el uso del producto debe basarse en muestreos bacteriológicos y test de sensibilidad o en la experiencia reciente en la granja y se debe tener en cuenta la política antimicrobiana oficial y local.

Precauciones especiales que deberá adoptar la persona que administre el medicamento a los animales

No manipular el producto si existe hipersensibilidad a las tetraciclinas.

Manipular el producto con cuidado para evitar el contacto durante su incorporación al pienso, así como durante la administración del pienso medicamentoso a los animales.

Tomar las medidas adecuadas para evitar la diseminación de polvo durante la incorporación del producto al pienso.

Se recomienda usar una mascarilla antipolvo (conforme con la normativa EN140FFP1), guantes, mono de trabajo y gafas de seguridad aprobadas.

Evitar el contacto con la piel y los ojos. En caso de contacto lavar abundantemente con agua clara.

No fumar, comer o beber mientras se manipula el producto.

Si aparecen síntomas tras la exposición como una erupción cutánea, consultar a un médico y presentar dichas advertencias. La inflamación de la cara, labios u ojos o dificultad respiratoria son signos más graves que requieren atención médica urgente.

4.6. Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Como para todas las tetraciclinas, pueden aparecer reacciones alérgicas y de fotosensibilidad.

En tratamientos muy prolongados pueden aparecer alteraciones digestivas por disbiosis intestinal.

4.7. Uso durante la gestación, la lactancia o la incubación

Su uso no está recomendado durante la gestación ni durante la lactancia.

4.8. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La absorción de la doxiciclina se puede disminuir en presencia de altas cantidades de Ca, Fe, Mg ó Al de la dieta. No administrar conjuntamente con antiácidos, caolín y preparaciones de hierro.

No administrar conjuntamente con antibióticos bactericidas tales como beta-lactamas.

4.9. Posología y forma de administración

Administración en el pienso.

La dosis recomendada es de 10 mg de doxiciclina/kg de peso vivo/día (equivalente a 1 g de Doxyrex/10 kg de p.v.) durante 7 días consecutivos. Para cerdos con un consumo diario de 40 g de pienso/kg de p.v./día esta dosis se corresponde con 250 mg de doxiciclina por kg de pienso que equivalen a una tasa de incorporación de 2,5 kg/Tm. El consumo de pienso dependerá de la condición clínica del animal. Con el propósito de conseguir una correcta dosificación, la concentración del agente antimicrobiano deberá ajustarse teniendo en cuenta la ingesta diaria de pienso al comienzo del tratamiento.

Puede usarse la siguiente fórmula para calcular la dosis:

$1 \text{ mg Doxyrex/kg pienso} = 10 \text{ mg doxiciclina/kg p.v.} \times 10 \times \text{peso del animal (kg)/ingesta diaria de pienso (kg)}$

Instrucciones de mezclado:

La premezcla está destinada a ser incorporada sólo a piensos medicamentosos granulados.

Para la fabricación de los piensos medicamentosos sólo pueden utilizarse los siguientes piensos completos para cerdos:

Pienso estándar I para lechones (pienso completo hasta aproximadamente 20 kg de p.v.).

Pienso estándar II para lechones (pienso completo hasta aproximadamente 35 kg de p.v.).

Pienso completo para cerdos de engorde de hasta aproximadamente 50 kg de p.v.

Pienso completo para cerdos de engorde de aproximadamente 50 kg de p.v.
Pienso completo para cerdos de engorde de aproximadamente 35 kg de p.v.

Se debe emplear una mezcladora horizontal para la incorporación del producto al pienso. Se recomienda que una parte de Doxyprex sea mezclada primero a partes iguales con pienso, añadiendo a continuación el resto de pienso y mezclándolo cuidadosamente. El pienso medicamentoso puede entonces ser granulado. Las condiciones de granulación implican un pre-acondicionamiento de los ingredientes mediante vapor a 55-65 °C y 10% de humedad. Antes de la granulación, la harina no debe alcanzar una temperatura superior a los 55 °C.

4.10. Sobredosificación (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos), si procede

No se han detectado síntomas de intolerancia a la especialidad en los estudios llevados a cabo en los que se ha administrado un pienso medicado con 600 ppm (2,4 veces la dosis recomendada) a animales de 20-30 kg durante un período de tiempo doble al recomendado.

4.11. Tiempo de espera

Carne y vísceras: 7 días.

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 con actividad bacteriostática que actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana de las especies sensibles.

La doxiciclina es una tetraciclina semisintética derivada de la oxitetraciclina que actúa sobre la subunidad 30 S del ribosoma bacteriano, al que se une de forma reversible, bloqueando la unión del aminoacil-ARNt (ARN de transferencia) al complejo formado por ARNm y los ribosomas, impidiendo la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento e interfiriendo con ello en la síntesis de proteínas.

Es activa frente a:

Pasteurella multocida y *Bordetella bronchiseptica*

“En España durante 2001, se ha determinado la sensibilidad *in vitro* a la doxiciclina frente a cepas porcinas de *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica* siendo los valores de CMI₉₀ obtenidos de 0,795 µg/ml y 0,053 µg/ml, respectivamente”.

De acuerdo con la normativa del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI), organismos diferentes a los estreptococos con valores de CMIs ≤ 4 µg/ml se consideran sensibles, de 8 µg/ml intermedios y con valores de CMIs ≥ 16 resistentes a la doxiciclina.

Existen al menos dos mecanismos de resistencia a las tetraciclinas. El mecanismo más importante se debe a la disminución en la acumulación celular del fármaco. Esto se debe a que se establece una vía de eliminación por bombeo del antibacteriano o bien a una alteración en el sistema de transporte, que limita la captación de tetraciclina dependiente de energía, hacia el exterior de la célula. La alteración en el sistema de transporte es producida por proteínas inducibles que están codificadas en plásmidos y transposones. El otro mecanismo se evidencia por una disminución de la afinidad del ribosoma por el complejo Tetraciclina-Mg⁺² a causa de mutaciones en el cromosoma. Con frecuencia la resistencia es cruzada entre las diversas tetraciclinas.

5.2. Datos farmacocinéticos

La absorción tras la administración oral e intramuscular presenta una alta biodisponibilidad. Cuando es administrada por vía oral, alcanza valores superiores al 70% en la mayoría de las especies.

La alimentación puede modificar ligeramente la biodisponibilidad oral de la doxiciclina.

La doxiciclina se distribuye por todo el organismo con facilidad gracias a sus características fisicoquímicas, ya que es altamente liposoluble. Alcanza los tejidos bien irrigados, así como los periféricos. Se concentra en el hígado, riñón, huesos e intestino; en este último caso debido a que presenta ciclo enterohepático. En el pulmón alcanza siempre concentraciones más altas que en el plasma. Se ha podido detectar en concentraciones terapéuticas en humor acuoso, miocardio, tejidos reproductores, cerebro y glándula mamaria. La unión a proteínas plasmáticas es de un 90-92%. Un 40% del fármaco se metaboliza y es excretado ampliamente por las heces (vía biliar e intestinal), la mayor parte en forma de conjugados microbiológicamente inactivos.

Cerdos (después del destete)

La biodisponibilidad oral de la doxiciclina oscila entre valores del 50-60%. Una vez absorbido, el fármaco se une en un tanto por ciento muy elevado (93%) a las proteínas plasmáticas.

Debido a sus características de lipofilia, la doxiciclina se distribuye con facilidad a los tejidos de los animales, presentando volúmenes de distribución de 0,53 l/kg. Su metabolismo hepático es escaso, presentando trazas de algún metabolito a nivel renal. Su excreción se realiza a través de la mucosa intestinal y, en menor grado, a través de una excreción biliar, dando como resultado valores de aclaramiento plasmático de 1,7 ml/min/kg.

Tras la administración de una dosis única, la C_{max} fue de 1,70 µg/ml con una T_{max} de 6 horas. La administración del producto de acuerdo con el régimen posológico propuesto permite alcanzar una concentración plasmática máxima en el equilibrio de $2,0 \pm 0,4$ µg/ml. Tras la retirada de la medicación, la vida media de la fase terminal es de 6 h. Se elimina fundamentalmente a través del intestino delgado, lo que supone una ventaja con respecto al resto de tetraciclinas ya que no se acumula en el organismo cuando la función renal está disminuida por no ser ésta su ruta mayoritaria de eliminación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol líquido, no cristizable

Parafina líquida

Semolina (*declarada en el etiquetado como transportador*)

6.2. Incompatibilidades

No administrar con sustancias oxidantes.

6.3. Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 3 años

Período de validez después de abierto el envase primario con el medicamento: 3 meses

Período de validez después de su incorporación al pienso granulado: 3 meses

Una vez abierto el envase, mantenerlo perfectamente cerrado. Conservar en un lugar seco.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5. Naturaleza y composición del envase primario

Envases de 1 kg, 5 kg, 20 kg y 25 kg.

Sobres termosellados de un film complejo, compuesto por una capa exterior de poliéster, una intermedia de aluminio y una interior de polietileno que es la que está en contacto con el producto.

En las presentaciones de 5 kg, 20 kg y 25 kg el material de envase contiene una capa intermedia adicional de nylon.

El cierre es por termosoldadura.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones

6.6. Precauciones especiales que deben observarse al eliminar el medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, sus residuos

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

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19

E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) España

Tel: +34 934 706 270

Fax: +34 933 727 556

e-mail: invesa@invesagroup.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN/ NÚMERO DE PROCEDIMIENTO DE RECONOCIMIENTO MÚTUO

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

04/02/2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{<DD/MM/AAAA>}

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No se aplica.

ETIQUETADO Y PROSPECTO

PROSPECTO

Doxyprex 100 mg/g Premezcla

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

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) España

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Doxyprex 100 mg/g Premezcla

3. DENOMINACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y OTRAS SUSTANCIAS

Doxyprex se presenta como gránulos amarillos que contienen 100 mg de doxiciclina base como hiclato por gramo de producto. La semolina se usa como transportador.

4. INDICACIÓN(ES)

Para el tratamiento y prevención de la enfermedad respiratoria porcina causada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*, sensibles a la doxiciclina, cuando la presencia de la enfermedad ha sido diagnosticada en la explotación.

5. CONTRAINDICACIONES

No administrar a animales con hipersensibilidad a las tetraciclinas.
No administrar a animales con alteraciones hepáticas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Como para todas las tetraciclinas, pueden aparecer reacciones alérgicas y de fotosensibilidad. En tratamientos muy prolongados pueden aparecer alteraciones digestivas por disbiosis intestinal. Si observa cualquier efecto de gravedad o no mencionado en este prospecto, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES A LAS QUE VA DESTINADO

Cerdos (después del destete).

8. DOSIFICACIÓN PARA CADA ESPECIE, VÍA(S) Y FORMA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Administración en el pienso.

La dosis recomendada es de 10 mg de doxiciclina/kg de peso vivo/día (equivalente a 1 g de Doxyprex/10 kg de p.v.) durante 7 días consecutivos. Para cerdos con un consumo diario de 40 g de pienso/kg de p.v./día esta dosis se corresponde con 250 mg de doxiciclina por kg de pienso que equivalen a una tasa de incorporación de 2,5 kg/Tm. El consumo de pienso dependerá de la condición clínica del animal. Con el propósito de conseguir una correcta dosificación, la concentración del agente antimicrobiano deberá ajustarse teniendo en cuenta la ingesta diaria de pienso al comienzo del tratamiento.

Puede usarse la siguiente fórmula para calcular la dosis:

$1 \text{ mg Doxyprex/kg pienso} = 10 \text{ mg doxiciclina/kg p.v.} \times 10 \times \text{peso del animal (kg)}/\text{ingesta diaria de pienso (kg)}$

9. RECOMENDACIÓN PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de mezclado:

La premezcla está destinada a ser incorporada sólo a piensos medicamentosos granulados.

Para la fabricación de los piensos medicamentosos sólo pueden utilizarse los siguientes piensos completos para cerdos:

Pienso estándar I para lechones (pienso completo hasta aproximadamente 20 kg de p.v.).

Pienso estándar II para lechones (pienso completo hasta aproximadamente 35 kg de p.v.).

Pienso completo para cerdos de engorde de hasta aproximadamente 50 kg de p.v.

Pienso completo para cerdos de engorde de aproximadamente 50 kg de p.v.

Pienso completo para cerdos de engorde de aproximadamente 35 kg de p.v.

Se debe emplear una mezcladora horizontal para la incorporación del producto al pienso. Se recomienda que una parte de Doxyprex sea mezclada primero a partes iguales con pienso, añadiendo a continuación el resto de pienso y mezclándolo cuidadosamente. El pienso medicamentoso puede entonces ser granulado. Las condiciones de granulación implican un pre-acondicionamiento de los ingredientes mediante vapor a 55-65 °C y 10% de humedad. Antes de la granulación, la harina no debe alcanzar una temperatura superior a los 55 °C.

10. TIEMPO DE ESPERA

Carne y vísceras: 7 días.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

Conservar por debajo de 30 °C.

Una vez abierto el envase, mantenerlo perfectamente cerrado. Conservar en lugar seco.

CAD {mes/año}

No usar después de la fecha de caducidad.

Período de validez después de abierto el envase primario con el medicamento: 3 meses.

Período de validez después de su incorporación al pienso granulado: 3 meses.

12. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Dada la variabilidad en la sensibilidad de las bacterias a la doxiciclina, el uso del producto debe basarse en muestreos bacteriológicos y test de sensibilidad o en la experiencia reciente en la granja y se debe tener en cuenta la política antimicrobiana oficial y local.

La absorción de la doxiciclina se puede disminuir en presencia de altas cantidades de Ca, Fe, Mg ó Al de la dieta. No administrar conjuntamente con antiácidos, caolín y preparaciones de hierro.
No administrar conjuntamente con antibióticos bactericidas tales como beta-lactamas.
No administrar con sustancias oxidantes.

El consumo de pienso medicado por parte de los animales puede alterarse como consecuencia de la enfermedad. En caso de una ingesta insuficiente de pienso, los animales deben ser tratados por vía parenteral.

No manipular el producto si existe hipersensibilidad a las tetraciclinas.

Manipular el producto con cuidado para evitar el contacto durante su incorporación al pienso, así como durante la administración del pienso medicamentoso a los animales.

Evitar el contacto con la piel y los ojos. En caso de contacto lavar abundantemente con agua clara.
No fumar, comer o beber mientras se manipula el producto.
Tomar las medidas adecuadas para evitar la diseminación de polvo durante la incorporación del producto al pienso.

Se recomienda usar una mascarilla antipolvo (conforme con la normativa EN140FFP1), guantes, mono de trabajo y gafas de seguridad aprobadas.

Si aparecen síntomas tras la exposición como una erupción cutánea, consultar a un médico y presentar dichas advertencias. La inflamación de la cara, labios u ojos o dificultad respiratoria son signos más graves que requieren atención médica urgente.
Su uso no está recomendado durante la gestación ni durante la lactancia.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES QUE DEBEN OBSERVARSE AL ELIMINAR EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, SUS RESIDUOS

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

{<DD/MM/AAAA>}

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

TAMAÑO DEL ENVASE

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR
DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL ENVASE PRIMARIO

{NATURALEZA/TIPO}

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Doxyprex 100 mg/g Premezcla

2. DENOMINACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y OTRAS SUBSTANCIAS

Doxyprex se presenta como gránulos amarillos que contienen 100 mg de doxiciclina base como hiclato por gramo de producto. La semolina se usa como transportador.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Premezcla medicamentosa

4. TAMAÑO DEL ENVASE

1 kg
5 kg
20 kg
25 kg

5. ESPECIES DE DESTINO

Cerdos (después del destete).

6. INDICACIÓN(ES)

Para el tratamiento y prevención de la enfermedad respiratoria porcina causada por *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*, sensibles a la doxiciclina, cuando la presencia de la enfermedad ha sido diagnosticada en la explotación.

7. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Administración en el pienso.

8. TIEMPO DE ESPERA

Carne y vísceras: 7 días.

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

Dada la variabilidad en la sensibilidad de las bacterias a la doxiciclina, el uso del producto debe basarse en muestreos bacteriológicos y test de sensibilidad o en la experiencia reciente en la granja y se debe tener en cuenta la política antimicrobiana oficial y local.

La absorción de la doxiciclina se puede disminuir en presencia de altas cantidades de Ca, Fe, Mg ó Al de la dieta. No administrar conjuntamente con antiácidos, caolín y preparaciones de hierro.

No administrar conjuntamente con antibióticos bactericidas tales como beta-lactamas.

No administrar con sustancias oxidantes.

El consumo de pienso medicado por parte de los animales puede alterarse como consecuencia de la enfermedad. En caso de una ingesta insuficiente de pienso, los animales deben ser tratados por vía parenteral.

No manipular el producto si existe hipersensibilidad a las tetraciclinas.

Manipular el producto con cuidado para evitar el contacto durante su incorporación al pienso, así como durante la administración del pienso medicamentoso a los animales.

Evitar el contacto con la piel y los ojos. En caso de contacto lavar abundantemente con agua clara.

No fumar, comer o beber mientras se manipula el producto.

Tomar las medidas adecuadas para evitar la diseminación de polvo durante la incorporación del producto al pienso.

Se recomienda usar una mascarilla antipolvo (conforme con la normativa EN140FFP1), guantes, mono de trabajo y gafas de seguridad aprobadas.

Si aparecen síntomas tras la exposición como una erupción cutánea, consultar a un médico y presentar dichas advertencias. La inflamación de la cara, labios u ojos o dificultad respiratoria son signos más graves que requieren atención médica urgente.

Su uso no está recomendado durante la gestación ni durante la lactancia.

10. FECHA DE CADUCIDAD

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

Conservar por debajo de 30 °C.

Una vez abierto el envase, mantenerlo perfectamente cerrado. Conservar en lugar seco.

CAD {mes/año}

No usar después de la fecha de caducidad.

Período de validez después de abierto el envase primario con el medicamento: 3 meses.

Período de validez después de su incorporación al pienso granulado: 3 meses.

12. PRECAUCIONES ESPECIALES QUE DEBAN OBSERVARSE AL ELIMINAR EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, SUS RESIDUOS

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

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

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

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

15. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industrial Veterinaria, S.A.
Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) España.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

17. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE
--

Lote: {número}