

Anexo I

Listado de nombres, forma farmacéutica, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies de destino, vía de administración, titulares de la autorización de comercialización en los Estados Miembros.

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concent- ración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Bélgica	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Bélgica	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Avenue Arnaud Fraiteurlaan, 15-23 1050 Brussels Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Croacia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg, tablete za pse	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Croacia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg, tablete za pse	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
República Checa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablety	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concent- ración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
República Checa	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Dinamarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Dinamarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 København Ø Denmark	Ronaxan Vet.	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Francia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 20	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Francia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 100	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concent- ración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Francia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan comprimés 250	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Alemania	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 20 mg/tab	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 100 mg/tab	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Grecia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan, Δισκία 250 mg/tab	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concent- ración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Irlanda	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Irlanda	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 20 mg comprese per cani e gatti	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 100 mg comprese per cani	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Italia	Boehringer Ingelheim Animal Health Italia S.p.A Via Lorenzini n.8 Milano - 20139 Italy	Ronaxan, 250 mg comprese per cani	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concent- ración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Lituania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20, tabletès	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Lituania	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100, tabletès	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Luxemburgo	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 20 mg	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Luxemburgo	Boehringer Ingelheim Animal Health Belgium SA Arianelaan 16 1200 Brussel Belgium	Ronaxan 100 mg	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 100	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concent- ración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Malta	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan tablets 20	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Noruega	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Noruega	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52 2100 Copenhagen Denmark	Ronaxan Vet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 20 mg comprimidos para cães e gatos	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 100 mg comprimidos para cães	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concent- ración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Portugal	Boehringer Ingelheim Animal Health, Unipessoal, Lda. Avenida de Pádua, nº 11 1800-294 Lisboa Portugal	Ronaxan 250 mg comprimidos para cães	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Rumanía	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Rumanía	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Rumanía	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 250 mg Tablet	Doxiciclina	250 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Eslovaquia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 20 mg tablety	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concent- ración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Eslovaquia	Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS 29 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Ronaxan 100 mg tablet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
España	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	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
España	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	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Suecia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Suecia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Strødamvej 52, 2100 Copenhagen Ø, Denmark	Ronaxan vet.	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral

Estados Miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre comercial	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies de destino	Vía de administración
Países Bajos	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 100 mg, tablet voor honden en katten	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Países Bajos	Boehringer Ingelheim Animal Health Netherlands B.V. Comensiusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	Ronaxan 20 mg, tablet voor honden en katten	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral
Reino Unido (Irlanda del Norte) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 100 mg Tablet	Doxiciclina	100 mg	Comprimidos	Perros	Vía oral
Reino Unido (Irlanda del Norte) ¹	Boehringer Ingelheim Animal Health UK Ltd, Ellesfield Avenue, Bracknell Berkshire RG12 8YS United Kingdom	Ronaxan 20 mg Tablet	Doxiciclina	20 mg	Comprimidos	Gatos y perros	Vía oral

¹ Para el Reino Unido, a partir del 1 de enero de 2021, el Derecho de la UE se aplica únicamente al territorio de Irlanda del Norte (IN) en la medida prevista en el Protocolo sobre Irlanda/IN.

Anexo II

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

Resumen general de la evaluación científica de Ronaxan y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

1. Introducción

Ronaxan y sus denominaciones asociadas son comprimidos que contienen 20 mg, 100 mg o 250 mg de hclato de doxiciclina como principio activo. La doxiciclina es una ciclina de segunda generación, de amplio espectro, perteneciente a la familia de las tetraciclinas. Es activa frente a una gran cantidad de patógenos grampositivos y gramnegativos, incluidas las cepas resistentes a las tetraciclinas de primera generación.

El 12 de agosto de 2019, Alemania presentó una notificación de procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE a la Agencia Europea de Medicamentos (la Agencia) para Ronaxan y sus denominaciones asociadas. Dicha notificación se fundamentaba en las dudas planteadas por las divergencias en las decisiones nacionales adoptadas por los Estados miembros de la UE, que habían dado lugar a discrepancias en la información sobre el producto de Ronaxan y sus denominaciones asociadas.

Las principales discrepancias en la información sobre el producto actual se refieren a las especies de destino, las indicaciones y la posología.

Se solicitaba al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) que emitiera un dictamen sobre este asunto y armonizara la información sobre el producto de Ronaxan y sus denominaciones asociadas.

2. Análisis de los datos disponibles

Este procedimiento de arbitraje se refiere a Ronaxan 20 mg, 100 mg y 250 mg comprimidos.

Sección 4.1 «Especies de destino» de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP)

Para Ronaxan 20 mg comprimidos, todos los productos afectados fueron autorizados para la especie de destino «perros y gatos», pero existían pequeñas diferencias en el texto para la especie de destino «perros». Por tanto, se consideró aceptable la armonización de las especies de destino a «perros y gatos».

En el caso de Ronaxan 100 mg comprimidos, la armonización a «perros y gatos» era una ampliación de la especie de destino «gatos» en algunos Estados miembros. Dado que Ronaxan se ha registrado para su uso en gatos durante un largo periodo de tiempo sin que se suscitara preocupaciones relativas a la falta de eficacia o seguridad según los datos de farmacovigilancia, esta armonización también se consideró aceptable.

Ronaxan 250 mg comprimidos estaba autorizado para su uso en perros en todos los productos afectados por este procedimiento de arbitraje y, por tanto, el titular de la autorización de comercialización (TAC) no propuso ninguna modificación puesto que ya estaba armonizada.

Sección 4.2 «Indicaciones de uso, especificando las especies de destino» del RCP

Indicación para infecciones respiratorias

La indicación propuesta para perros era: *«Para el tratamiento de infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores y del complejo de enfermedades respiratorias infecciosas caninas (rinitis,*

amigdalitis y bronquitis) asociadas a *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* y *Pasteurella spp.*»

La indicación propuesta para gatos era: «Para el tratamiento de infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores (como rinitis, amigdalitis y bronquitis) asociadas a *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* y *Pasteurella spp.*»

Con el fin de respaldar la indicación propuesta para el tratamiento de infecciones respiratorias, el TAC hizo referencia a los datos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la doxiciclina para los patógenos diana; a los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD), que incluyen un nuevo análisis incluido en el informe de expertos del TAC, y a los datos clínicos presentados en las solicitudes de autorización de comercialización iniciales y en la literatura científica publicada.

Los datos de sensibilidad se extrajeron de los programas de vigilancia de Francia (informes Resapath)², Alemania (informes BVL)³, y de los estudios Compath II (Morrissey, *et al.* 2016⁴) y III realizados por el grupo del Centre Européen d'Etudes pour la Santé Animale (CEESA), que incluyeron datos de hasta 12 países europeos. Se consideró que estos últimos eran los datos más apropiados, ya que incluían distribuciones de CMI de varios países.

No existen valores críticos clínicos establecidos para cepas de *Pasteurella spp.* y *Bordetella bronchiseptica* en gatos y perros; no obstante, en comparación con los valores de corte epidemiológicos provisionales de 1 µg/ml de doxiciclina para *Pasteurella multocida* y los valores de corte epidemiológicos de 1 µg/ml de tetraciclina para *Bordetella bronchiseptica* puestos a disposición por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana, las CMI presentadas para cepas aisladas de perros y gatos con enfermedad respiratoria recogidas en los últimos 5 años fueron representativas de la población de tipo natural (CMI₉₀ generalmente ≤0,25 µg/ml para *Pasteurella spp.* y *P. multocida* y ≤1 µg/ml para *Bronchiseptica*). Tampoco se observaron tendencias significativas en la reducción de la sensibilidad con el paso del tiempo basadas en las comparaciones de los datos de CMI del estudio Compath II (datos de 2013-2014) y del estudio Compath III (datos de 2017-2018), en los informes anuales de Resapath de 2013 a 2018² y en los informes de BVL de 2006/2007 a 2018.

De acuerdo con el nuevo análisis FC/FD presentado por el TAC, la posología recomendada permitiría tratar las bacterias diana que presentan una CMI <0,03 µg/ml en gatos y <0,125 µg/ml en perros. Utilizando estos valores de corte, la eficacia del tratamiento solo sería parcial frente a los patógenos diana en perros (en los datos del estudio Compath III, el 68% de las cepas de *B. bronchiseptica* y el 82% de las cepas de *Pasteurella spp.* en perros con infecciones respiratorias mostraban una CMI <0,125 µg/ml) y no tanto en gatos (en los datos del estudio Compath III, ninguna cepa aislada de *Pasteurella spp.* en gatos con infecciones respiratorias mostró una CMI <0,03 µg/ml). Este dato se consideró preocupante, pero también se reconoció que puede que algunas características específicas de las vías respiratorias no se tuviesen en cuenta en el análisis FC/FD, como por ejemplo las

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.

concentraciones del fármaco potencialmente más altas en el líquido de revestimiento epitelial, tal como se ha indicado para la tigeciclina representativa de la clase de las tetraciclinas en humanos (Rodvold, *et al.* 2017)⁵.

Los estudios clínicos realizados con Ronaxan como parte de las solicitudes de autorización de comercialización iniciales y que son pertinentes para la indicación respiratoria —entre ellos 14 ensayos no comparativos realizados en 1984 y 1985— incluyeron 31 perros y 101 gatos considerados pacientes ambulatorios en los consultorios de varios médicos especialistas o en las Escuelas Nacionales de Veterinaria de Nantes y Toulouse, así como un ensayo comparativo en el que se trató a gatos y perros con Ronaxan o amoxicilina. Los animales se trataron con una dosis diaria de 10 mg por kg de peso corporal durante un periodo de 3 a 30 días y se notificó una tasa total de curación del 85%, con una notable mejoría en el 13% y fracaso en el 2%. No obstante, los datos de eficacia obtenidos en estos ensayos se consideraron limitados por deficiencias en el diseño del estudio (ausencia de grupo de control, criterios de inclusión/exclusión de los animales del estudio y criterios de valoración de la eficacia no descritos suficientemente, ausencia de diagnóstico bacteriológico y duración del tratamiento no uniforme).

El TAC también hizo referencia a la literatura científica publicada^{6, 7, 8, 9, 10, 11}. Ninguna de las seis referencias citadas presentaba datos de eficacia clínica que se pudiesen considerar pertinentes para la indicación propuesta. Sin embargo, se reconoció que las publicaciones aportadas respaldaban el uso de tetraciclinas para tratar la enfermedad de las vías respiratorias en perros y gatos. Este último aspecto también fue confirmado por la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas de Animales de Compañía (ISCAID), que recomienda el uso de doxiciclina (en la dosis propuesta de 10 mg por kg de peso corporal) como tratamiento de primera línea para las infecciones bacterianas agudas y crónicas de las vías respiratorias altas en gatos y perros (Lappin *et al.* 2017)¹².

Si bien los datos de eficacia proporcionados se consideraron limitados, el CVMP mantuvo que, en el marco de un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 34, se puede mantener una indicación sobre la base de un uso bien consolidado junto con la falta de pruebas que demuestren la existencia de un riesgo, como nueva información de farmacovigilancia sobre una presunta falta de la eficacia esperada. Ronaxan ha sido autorizado para el tratamiento de infecciones respiratorias en gatos y perros en todos los Estados miembros en los que está autorizado, con una tasa global notificada de presunta falta de la eficacia esperada de 0,02 animales afectados por cada 10 000 animales tratados, sobre la base de los datos de farmacovigilancia del 1 de enero de 1999 al 31 de octubre de 2020. Además, se reconoció que la doxiciclina en la dosis propuesta se recomienda en las directrices internacionales sobre el uso de antimicrobianos (Lappin *et al.* 2017)¹². De acuerdo con esto, se concluyó que podía aceptarse la indicación para el tratamiento de las infecciones respiratorias en ambas especies de destino.

Sin embargo, la indicación armonizada propuesta por el TAC no se consideró totalmente adecuada debido a lo siguiente:

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.

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.

Ni la indicación para el complejo de enfermedades respiratorias infecciosas caninas (CIRDC) ni para la bronquitis se incluyeron en ningún RCP autorizado por procedimientos nacionales. Estas adiciones no pudieron aceptarse, ya que la finalidad de un procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 34 es armonizar las diferencias entre la información sobre el producto de los distintos Estados miembros, por lo que no es posible añadir nuevas indicaciones que no estuvieran autorizadas previamente en ninguno de ellos.

La indicación armonizada propuesta incluía las infecciones agudas y crónicas de las vías respiratorias superiores. Dado que en la mayoría de los RCP autorizados por procedimientos nacionales no se hacía ninguna distinción entre las infecciones agudas y las crónicas, no se consideró apropiada la propuesta de ampliar la indicación para identificar expresamente las infecciones respiratorias agudas y las crónicas.

Puesto que se propuso una indicación frente a *Pasteurella* spp., no se consideró necesaria una indicación aparte frente a *P. multocida*.

La eliminación sugerida de las infecciones de las vías respiratorias inferiores se consideró cuestionable, ya que el tratamiento antimicrobiano de las infecciones respiratorias suele estar indicado solo cuando la infección afecta a las vías respiratorias inferiores.

Basándose en lo anterior, el CVMP acordó la siguiente indicación para ambas especies de destino en el RCP armonizado: «*Para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias (rinitis, amigdalitis y bronconeumonía) causadas por Bordetella bronchiseptica y Pasteurella spp. sensibles a doxiciclina.*»

Indicación para infecciones cutáneas

La indicación propuesta para perros era: «*Para el tratamiento de infecciones cutáneas superficiales agudas y subagudas, incluida la dermatitis purulenta, asociadas a Staphylococcus spp.*»

La indicación propuesta para gatos era: «*Para el tratamiento de infecciones cutáneas superficiales agudas y subagudas, incluida la dermatitis purulenta asociada a Pasteurella multocida, Pasteurella spp. y Staphylococcus spp.*»

Con el fin de respaldar las indicaciones propuestas para las infecciones cutáneas, el TAC hizo referencia a los datos de CMI de la doxiciclina para los patógenos diana, a los datos de FC/FD y a los datos clínicos presentados en las solicitudes de autorización de comercialización iniciales y en la literatura científica publicada.

Los datos de sensibilidad se presentaron principalmente a partir del estudio Compath III realizado por el grupo CEESA, que incluía datos de hasta 12 países europeos, pero también de programas de vigilancia franceses (informes Resapath 2013-2018)².

Para staphylococcus en perros, el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) estableció los siguientes valores críticos clínicos para la doxiciclina en las infecciones cutáneas y los tejidos blandos causadas por *Staphylococcus pseudintermedius*: $\leq 0,125$ µg/ml para cepas sensibles; 0,25 para cepas intermedias y $\geq 0,5$ para cepas resistentes. Sobre la base de estos valores críticos, el 40,5% de las cepas aisladas del grupo *S. intermedius* presentadas en el estudio Compath III (n=440) se consideraron resistentes. El alto nivel de resistencia también se confirmó con los datos publicados en Francia (Ganiere *et al.* 2005)¹³ y Dinamarca (Maaland *et al.*, 2013)¹⁴, lo que indica una proporción de resistencia en cepas de *S. pseudintermedius* de perros del 46% (total n=50) y aproximadamente del

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.

40% (total n=93), respectivamente (datos basados en cepas aisladas recogidas entre 2002 y 2012). Según los datos de Resapath para cepas de *S. pseudintermedius* de infecciones cutáneas y tejidos blandos de perros, la proporción de cepas clasificadas como sensibles disminuyó del 90% (n=58) en 2017 al 60% (n=62) en 2018.

En el caso de los gatos, las CMI para las cepas de *P. multocida* y *Pasteurella* spp. procedentes de infecciones cutáneas fueron similares a las notificadas para infecciones respiratorias (CMI₅₀=0,12 µg/ml y CMI₉₀=0,25 µg/ml). Las CMI₅₀ y CMI₉₀ notificadas para staphylococcus fueron de 0,06 µg/ml y 0,5 µg/ml para *S. aureus* (n=48), de 0,06 µg/ml y 0,25 µg/ml para *S. felis* (n=33) y staphylococcus coagulasa negativo (n=44), y de 0,06 µg/ml y 4 µg/ml para el grupo *S. intermedius* (n=24). No se dispone de valores críticos para gatos, pero según el análisis FC/FD presentado, la posología recomendada permitiría tratar las bacterias diana que presentan una CMI <0,03 µg/ml en gatos. Utilizando este valor de corte, no se respaldó la eficacia del tratamiento en gatos.

Los estudios clínicos realizados con Ronaxan en el marco de las solicitudes de autorización de comercialización iniciales incluyeron 43 perros tratados por pioderma o pseudopioderma y 22 perros y 10 gatos tratados por abscesos, fístulas o heridas infectadas. La duración del tratamiento osciló entre 5 y 20 días. La tasa de respuesta fue del 56% para pioderma y del 69% para abscesos, fístulas o heridas infectadas. Los datos de eficacia obtenidos en estos ensayos para las indicaciones propuestas se consideraron muy limitados por deficiencias en el diseño del estudio (ausencia de grupo de control, criterios de inclusión/exclusión de los animales del estudio y criterios de valoración de la eficacia no descritos suficientemente, ausencia de diagnóstico bacteriológico y duración del tratamiento no uniforme). Además, no se incluyeron gatos con pioderma y la tasa de respuesta al tratamiento de la pioderma canina se consideró baja.

El TAC también hizo referencia a la literatura científica publicada, pero ninguna de las cuatro referencias citadas presentaba datos de eficacia clínica pertinentes para la indicación propuesta. También se observó que las directrices de la ISCAID para la foliculitis bacteriana superficial en perros (Hillier *et al.* 2014)¹⁵ no recomiendan la doxiciclina como tratamiento de primera línea, sino como opción terapéutica de segunda línea. Además, la duración del tratamiento recomendada en las directrices mencionada anteriormente para la pioderma canina superficial es sustancialmente mayor que la autorizada para Ronaxan para las infecciones cutáneas (es decir, 21 días frente a 5-10 días).

Ronaxan no estaba autorizado para el tratamiento de infecciones cutáneas en la mayoría de los Estados miembros en los que está autorizado el producto. En cuanto a los perros, los datos de sensibilidad mostraron que la resistencia a la doxiciclina en el principal patógeno diana es frecuente (40,5% en el grupo de *S. pseudintermedius*) y está extendida en Europa. Se disponía de pocos datos clínicos que respaldasen la eficacia para la indicación de uso propuesta y, además, no estaba claro si la duración del tratamiento autorizada sería suficiente. En el caso de los gatos, la indicación cutánea propuesta no estaba respaldada por los datos de FC/FD presentados y no se disponía de datos clínicos de interés para la indicación propuesta. Se consideró que la eficacia de Ronaxan en la pauta posológica propuesta para la indicación propuesta en perros y gatos no se había demostrado debidamente, lo que se consideró especialmente preocupante para un antimicrobiano teniendo en cuenta el riesgo de aparición de resistencias. Basándose en esta cuestión, el CVMP consideró que la relación riesgo/beneficio para las indicaciones cutáneas propuestas en perros y gatos es negativa y, en consecuencia, que estas indicaciones deben omitirse.

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.

Indicación para la ehrlichiosis

El tratamiento de la enfermedad transmitida por vectores asociada a *Ehrlichia canis* fue autorizado en varios Estados miembros y su aprobación se basó en los datos publicados.

Con el fin de respaldar la indicación para el tratamiento de la enfermedad transmitida por vectores asociada a *E. canis* en perros, el TAC hizo referencia a los datos de eficacia de la literatura científica publicada, que incluían las infecciones experimentales y naturales. Se dispone de ocho informes con perros infectados experimentalmente por *E. canis*^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}. El tamaño de los grupos fue generalmente pequeño y las pautas posológicas variaron entre los estudios. Solo en dos de los informes se utilizó la posología propuesta para el tratamiento con doxiciclina. En estos dos estudios, 8 de cada 10 perros y 4 de cada 5 perros, respectivamente, se curaron (como se comprobó mediante un análisis de la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] negativo). En los estudios restantes, la doxiciclina se administró en dosis más bajas, o dividida en dos dosis diarias, o con una duración del tratamiento más corta. En estos estudios experimentales no se incluyeron grupos de control.

Debido a deficiencias en el diseño del estudio y en el procedimiento de notificación, estos estudios experimentales se consideraron complementarios solo para la indicación propuesta de tratamiento de la enfermedad transmitida por vectores asociada a *E. canis* en perros. Sin embargo, los perros con signos clínicos de ehrlichiosis monocítica canina (EMC) en estos estudios experimentales, parecieron mejorar clínicamente a los pocos días de iniciar el tratamiento con doxiciclina.

Se presentaron cuatro informes de estudios con perros infectados de forma natural. En uno de estos estudios (Breitschwerdt *et al.* (1998b)²⁴), el tratamiento con doxiciclina curó a los cuatro perros infectados por *E. canis* (según se verificó mediante PCR negativa). Sin embargo, un perro volvió a tener una PCR positiva a los 6 meses de seguimiento y no pudo descartarse la reinfección. En este estudio, los perros parecieron responder clínicamente al tratamiento.

En otro estudio (Sainz *et al.* 2000)²⁵, el diagnóstico se hizo basándose en los resultados de las pruebas serológicas, lo que se consideró una deficiencia de este estudio, ya que el diagnóstico no se confirmó mediante PCR, y se sabe que las especies de *Ehrlichia* muestran reactividad cruzada en las pruebas serológicas, por lo que no pudo descartarse la infección por especies distintas de *E. canis*. Treinta y dos de los 93 perros incluidos fueron tratados con doxiciclina en la dosis propuesta. Por lo general, los perros con signos inespecíficos mejoraron en un breve periodo de tiempo (es decir, de 1 a 2 días) y el recuento de plaquetas volvió a la normalidad. No se presentaron datos sobre la eliminación de *E. canis*.

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.

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.

El tercer estudio (Van der Krogt (2010)²⁶ incluyó a 50 perros con sospecha de infección por *E. canis* provenientes de la isla de Curazao. El diagnóstico se basó en signos clínicos, pruebas hematológicas o una prueba rápida de anticuerpos inmunoglobulina G. Por tanto, no se confirmó que todos los casos incluidos tuvieran realmente una infección por *E. canis*. Los perros fueron tratados con doxiciclina (5-10 mg por kg de peso corporal al día) durante un periodo de una a tres semanas. No pudieron extraerse conclusiones definitivas de este estudio debido a las incertidumbres relativas al diagnóstico y a la duración del tratamiento en relación con el resultado (se disponía de muy pocos perros para los análisis de seguimiento).

El cuarto informe (Villaescusa *et al.* 2015)²⁷ incluyó 20 perros con EMC infectados de forma natural por *E. canis*. El diagnóstico se basó en signos clínicos y en pruebas serológicas o PCR. Los perros se trataron según la posología propuesta y la mayoría de ellos se recuperaron clínicamente.

En general, las publicaciones citadas por el TAC apenas respaldaban la indicación propuesta de *E. canis* en perros. No se disponía de datos de sensibilidad pertinentes ni de ensayos clínicos comparativos que respaldaran la indicación. Se disponía de algunas series de casos que parecían indicar una mejoría clínica en perros con EMC aguda o subclínica tratados con doxiciclina en la dosis propuesta. Sin embargo, el CVMP reconoció que Ronaxan se ha indicado para el tratamiento de infecciones por *E. canis* en varios Estados miembros sin ninguna reserva en relación con la falta de eficacia notificada. Por consiguiente, el CVMP concluyó que la indicación para el tratamiento de la ehrlichiosis canina causada por *Ehrlichia canis* en perros era aceptable para el RCP armonizado.

Con el fin de respaldar la indicación para el tratamiento de la enfermedad transmitida por vectores asociada a *E. canis* en gatos, el TAC hizo referencia a los datos de eficacia de la literatura científica publicada, que consisten en siete informes^{28, 29, 30, 31, 32, 33}. Tres de los informes eran estudios de casos o series de casos pequeños en los que habían participado gatos con ehrlichiosis granulocítica causada por *Anaplasma fagocitophilum* y, por tanto, no se consideraron de interés. Dos de los informes eran artículos revisados y no contenían datos de dominio privado. Dos informes seguían respaldando la indicación propuesta.

En la publicación de Beaufils (1999)²⁸ se describe un estudio que incluía a 11 gatos con signos clínicos y pruebas serológicas positivas para *E. canis*. Siete gatos fueron tratados con doxiciclina. Los gatos se curaron clínicamente después de unos días de tratamiento. Se sabe que los anticuerpos frente a rickettsiosis pueden detectarse mediante inmunofluorescencia y técnicas de ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA), pero que *E. canis* puede reaccionar de forma cruzada con otras especies de *Ehrlichia*. En este estudio no se utilizó la PCR para confirmar los casos, algo que se considera una deficiencia.

En la publicación de Breitschwerdt *et al.* (2002)²⁹, se incluían tres gatos infectados de forma natural por *E. canis* (cepas de los Estados Unidos) y tratados con doxiciclina. Todos los gatos dieron negativo por anticuerpos específicos contra *E. canis*, pero la infección por organismos similares a *E. canis* se

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.

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 Björnsdóttir *et al.* (1999). Feline granulocytic ehrlichiosis -a report of a new clinical entity and characterisation of the infectious agent Journal of Small Animal Practice 40(1), 20-24.

³¹ Tarello W. (2002). Granulocytic Ehrlichia-like bodies in a cat with chronic oral disease: case report. Revue de Médecine Vétérinaire 153(6), 401-406.

³² Tarello W (2005). Microscopic and clinical evidence for Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum infection in Italian cats. Veterinary Record 156(24), 772.

³³ Lobetti R. (2017). Tick-Borne Diseases of the Cat. Advances in Small Animal Medicine and Surgery 30(11), 1-3.

confirmó mediante PCR. Los gatos fueron tratados con doxiciclina en dosis más altas de las propuestas actualmente. Todos los gatos recibieron otros medicamentos concomitantes, incluida prednisolona, que pueden influir en los resultados. Los gatos mejoraron clínicamente pocos días después de iniciar el tratamiento.

Los datos presentados por el TAC proporcionaron un respaldo muy limitado para la indicación propuesta para el tratamiento de la infección por *E. canis* en gatos. No se disponía de datos FC ni FD apropiados que respaldaran la dosis y la eficacia y tampoco se disponía de ensayos clínicos comparativos que apoyaran la indicación, la cual se basaba en muy pocos estudios de casos. Los datos de un solo informe, que incluye 11 gatos, proceden de Europa, y el diagnóstico en estos casos se hizo solo a partir de pruebas serológicas, por lo que no pudo descartarse la reacción cruzada con otras especies de *Ehrlichia* spp. La curación bacteriológica tras el tratamiento es incierta, pero presumiblemente no completa en todos los gatos tratados. En vista de estas deficiencias, el CVMP concluyó que debía omitirse la indicación para ehrlichiosis felina.

Sección 4.3 «Contraindicaciones» del RCP

El TAC propuso una lista de contraindicaciones (hipersensibilidad, disfunción renal o hepática, enfermedades que se acompañan con vómitos o disfagia, fotosensibilidad conocida, uso en cachorros y gatitos antes de completar la formación del esmalte dental) que se incluyeron todas en los RCP autorizados. El CVMP concluyó que la lista de contraindicaciones se consideraba aceptable con ligeros ajustes de acuerdo con la última plantilla del QRD.

Sección 4.4 «Advertencias especiales para cada especie de destino» del RCP

El TAC propuso una advertencia especial en el RCP armonizado en relación con las recomendaciones sobre el tratamiento de *E. canis*, incluida una afirmación sobre la necesidad de tratar la ehrlichiosis grave o crónica durante un periodo superior a 28 días. El texto procedía de diferentes secciones de RCP autorizados anteriormente y el CVMP lo aceptó con ligeras modificaciones.

Sección 4.5 «Precauciones especiales de uso» del RCP

La recomendación de administrar comprimidos con alimentos para evitar los vómitos, sugerida por el TAC, se consideró aceptable y ya estaba presente en los RCP de la mayoría de los Estados miembros.

También se consideró aceptable la afirmación de que el uso de tetraciclinas durante el desarrollo dental puede causar decoloración de los dientes.

Se introdujeron advertencias relativas a la resistencia a los antimicrobianos de acuerdo con las recomendaciones de la directriz del CVMP en el RCP de los medicamentos veterinarios que contienen sustancias antimicrobianas (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

El texto propuesto por el TAC para «*Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales*» se revisó de conformidad con la directriz del CVMP en lo relativo a la seguridad para el usuario de medicamentos veterinarios y la última plantilla del QRD, y se amplió para incluir también información sobre el riesgo de sensibilización cruzada e información sobre los posibles efectos adversos en relación con la ingesta accidental.

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

Sección 4.6 «Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)» del RCP

Se incluyeron las reacciones adversas pertinentes indicadas en los RCP autorizados mediante procedimientos nacionales. Basándose en los datos de farmacovigilancia posterior a la comercialización se aceptó una frecuencia de «en muy raras ocasiones» para las reacciones adversas gastrointestinales. A falta de datos procedentes de estudios clínicos sólidos, el CVMP concluyó que era probable que se dispusiera de una frecuencia más representativa a partir de los datos de farmacovigilancia, dado el uso generalizado del producto desde su autorización.

Sección 4.7 «Uso durante el embarazo, la lactancia o la puesta» del RCP

El TAC sugirió no recomendar el uso de Ronaxan durante el embarazo y de acuerdo con los RCP autorizados previamente, y esta propuesta fue respaldada por el CVMP.

Sección 4.8 «Interacciones» del RCP

En cuanto a la interacción con anticonvulsivos, se sugirió incluir la carbamazepina además de los barbitúricos y la fenitoína. Además, se observó que en algunos Estados miembros se había incluido en los RCP una advertencia según la cual la doxiciclina puede aumentar el efecto de los fármacos antitrombóticos, ya que las tetraciclinas deprimen la actividad plasmática de la protrombina. Además, se sugirió incluir una afirmación general según la cual los cationes multivalentes (como el calcio, el magnesio, el aluminio y el hierro) reducen la absorción de la doxiciclina, como se indica en los RCP de varios Estados miembros.

Si bien no se ha facilitado literatura científica para justificar los textos propuestos anteriormente, las interacciones descritas son bien conocidas en la práctica veterinaria. Por consiguiente, el CVMP sugirió mantener esta información en el RCP armonizado.

Sección 4.9 «Posología y vía de administración» del RCP

Con respecto a la pauta posológica, la propuesta para todas las indicaciones fue de 10 mg por kg de peso corporal al día para perros y gatos. Las duraciones propuestas para el tratamiento fueron de 7 días para las infecciones respiratorias agudas, 10 días para las infecciones respiratorias crónicas, 21 días para las infecciones cutáneas y 28 días para la ehrlichiosis.

Con el fin de respaldar la dosis propuesta, el TAC hizo referencia a las propiedades FC/FD de la doxiciclina presentadas en las solicitudes de autorización de comercialización iniciales, a un nuevo análisis FC/FD y a la literatura científica publicada.

El nuevo análisis FC/FD realizado por el TAC, basado en la dosis de 10 mg por kg de peso corporal al día, mostró que una CMI de 0,125 µg/ml para perros y de 0,03 µg/ml para gatos ofrecía una probabilidad de alcanzar el objetivo de al menos el 90%.

En el caso de los perros, el análisis FC/FD respaldó, en cierta medida, los datos de eficacia de la dosis de 10 mg por kg de peso corporal, aunque hubo indicios de que podría ser preferible una dosis más alta, ya que el valor de corte de 0,125 µg/ml no cubría toda la población de tipo natural de los patógenos diana. Sin embargo, se observó que lo mismo ocurría con la dosis más alta de 20 mg por kg de peso corporal autorizada en dos Estados miembros. En el caso de los gatos, el análisis FC/FD no respaldó la dosis de 10 mg por kg de peso corporal debido a una mayor unión a proteínas en los gatos en comparación con los perros. Además, con la dosis más alta de 20 mg por kg de peso corporal, la mayoría de los patógenos diana tienen una CMI superior al valor de corte FC/FD (0,06 µg/ml para la dosis de 20 mg/kg).

En las solicitudes de autorización de comercialización iniciales no se disponía de estudios clínicos de caracterización de la dosis. La dosis de 10 mg por kg de peso corporal al día se utilizó en los ensayos clínicos originales para el tratamiento de infecciones respiratorias y cutáneas, pero no pudieron

extraerse conclusiones firmes sobre la eficacia de estos ensayos debido a las deficiencias en el diseño de los mismos. No obstante, las series de casos presentadas en apoyo de la eficacia frente a la ehrlichiosis canina podrían respaldar, en cierta medida, la dosis de 10 mg por kg de peso corporal al día. Además, también se señaló que en las directrices de consenso internacional relativas al tratamiento de las infecciones respiratorias se recomienda una dosis de 10 mg por kg de peso corporal al día (Lappin *et al.*, 2017)¹².

En conclusión, el análisis FC/FD proporcionó cierto respaldo a la dosis de 10 mg por kg de peso corporal al día en perros, pero no en gatos. El aumento de la dosis a 20 mg por kg de peso corporal no aumentaría sustancialmente la proporción de cepas bacterianas aisladas que se consideran «sensibles» a la doxiciclina en perros y gatos, y existiría el riesgo de que un aumento de la dosis pudiera reducir la tolerancia gastrointestinal al producto (Savadelis *et al.*, 2018)³⁵. Basándose en esto y en el hecho de que la dosis de 10 mg por kg de peso corporal al día estaba autorizada en la mayoría de los Estados miembros en los que se ha utilizado durante varios años en perros y gatos sin ninguna reserva en cuanto a los informes de falta de eficacia, el CVMP concluyó que la dosis de 10 mg por kg de peso corporal podía aceptarse para el tratamiento de infecciones respiratorias en perros y gatos y de ehrlichiosis en perros.

Con respecto a la duración del tratamiento, no se consideró apropiado ampliar la indicación respiratoria para identificar expresamente las infecciones respiratorias agudas y las crónicas y, por tanto, el CVMP concluyó que no se aceptaban recomendaciones posológicas independientes para las infecciones agudas y las crónicas. Basándose en las duraciones del tratamiento actualmente autorizadas, el CVMP concluyó que la duración del tratamiento para las infecciones de las vías respiratorias en perros y gatos debe ser de 5 a 10 días. Esta duración del tratamiento también permitiría al veterinario emitir un razonamiento clínico, sin estipular una duración del tratamiento más larga que podría no ser necesaria.

Para las infecciones cutáneas, el TAC propuso una duración del tratamiento de 21 días con referencia a las recomendaciones de ISCAID (Hillier *et al.* 2014)¹⁵. Se trataba de una nueva duración del tratamiento no incluida en ninguno de los RCP actualmente autorizados y, por tanto, no podía aceptarse en este procedimiento. Sin embargo, el CVMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de la indicación para infecciones cutáneas en gatos y perros es negativa y que, por consiguiente, debe omitirse cualquier referencia a esta indicación en la información sobre el producto.

Para el tratamiento de *E. canis* en perros, el CVMP consideró aceptable la duración del tratamiento propuesta de 28 días, autorizada previamente en varios Estados miembros. Aunque se pudieron identificar deficiencias en los datos clínicos presentados, el CVMP concluyó que los estudios presentados podían proporcionar un apoyo razonable para esta duración del tratamiento.

Sección 4.10 «Sobredosificación» del RCP

El texto propuesto por el TAC para la sección 4.10 del RCP en el RCP armonizado de Ronaxan comprimidos se fusionó con los RCP de todos los Estados miembros en los que está autorizado Ronaxan. Los datos procedían de los estudios de seguridad en animales de destino incluidos en las solicitudes de autorización de comercialización iniciales. El CVMP consideró aceptable el texto, con pequeñas modificaciones.

Sección 5.1 «Propiedades farmacodinámicas» del RCP

El texto propuesto para esta sección se actualizó de conformidad con la directriz del CVMP en el RCP de los medicamentos veterinarios que contienen sustancias antimicrobianas (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴. Se incluyó información oportuna sobre la genética

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.

molecular de la resistencia bacteriana y datos de sensibilidad para las bacterias diana. El CVMP concluyó que el texto propuesto era aceptable con algunas modificaciones (es decir, añadir información sobre cuándo se recogieron los datos de sensibilidad, suprimir los datos de sensibilidad para patógenos diana que ya no están incluidos en las indicaciones, suprimir la afirmación de que no se ha detectado corresponsencia y suprimir la referencia a los valores de corte FC/FD, ya que esta información se consideró difícil de interpretar para el médico prescriptor).

Sección 5.2 Datos farmacocinéticos» del RCP

El CVMP concluyó que el texto propuesto por el TAC para esta sección con respecto a la absorción, distribución y eliminación se consideraba aceptable con modificaciones.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Esta evaluación de riesgos y beneficios se lleva a cabo conforme al artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE, con la finalidad de armonizar dentro de la UE las condiciones de autorización del medicamento para uso veterinario Ronaxan y sus denominaciones asociadas. El procedimiento de arbitraje lleva a la completa armonización de la información sobre el producto. Esta evaluación se centra en cuestiones relacionadas con la armonización que pueden alterar la relación riesgo/beneficio.

Ronaxan son comprimidos que contienen 20 mg, 100 mg o 250 mg de hclato de doxiciclina como principio activo. La doxiciclina pertenece a la familia de las tetraciclinas y es activa frente a un gran número de patógenos grampositivos y gramnegativos.

Evaluación del beneficio

Las siguientes indicaciones de Ronaxan se pueden justificar con los datos presentados:

Perros:

Para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias como rinitis, amigdalitis y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

Para el tratamiento de la ehrlichiosis canina causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos:

Para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias como rinitis, amigdalitis y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

Con el fin de respaldar la indicación para el tratamiento de las infecciones respiratorias, el titular de la autorización de comercialización presentó una combinación de datos de sensibilidad *in vitro*, datos farmacocinéticos, un enfoque de modelización FC/FD, datos de eficacia clínica recogidos en la solicitud de autorización de comercialización inicial de Ronaxan y justificaciones procedentes de la literatura científica.

La indicación para el tratamiento de la ehrlichiosis en perros estaba respaldada por los datos de eficacia publicados.

La pauta posológica estaba respaldada por un enfoque FC/FD que incluía datos actualizados de sensibilidad para las bacterias diana y/o justificaciones procedentes de la literatura científica.

Evaluación del riesgo

Dado que las pautas posológicas recomendadas no se han incrementado más allá de lo ya autorizado ni se han ampliado las indicaciones con respecto a las ya autorizadas, la evaluación de la seguridad en

los animales de destino, del riesgo para el medio ambiente y de la seguridad para el usuario no presentaba nuevos aspectos.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

La información sobre el producto armonizada de Ronaxan contiene la información necesaria para garantizar un uso seguro y eficaz del producto en las especies animales de destino.

Las advertencias y precauciones propuestas en la información sobre el producto se consideran adecuadas para garantizar la seguridad del producto para los animales de destino y los usuarios.

Se han complementado las precauciones de uso en animales para tener en cuenta las recomendaciones actuales sobre precauciones relativas a los riesgos relacionados con la resistencia a los antimicrobianos. Además, se ha actualizado la información relativa a los datos de resistencia y sensibilidad de las bacterias diana de conformidad con la directriz del CVMP sobre el RCP de los medicamentos veterinarios que contienen sustancias antimicrobianas (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005-Rev.1)³⁴.

En la sección 4.6 del RCP se incluyó la afirmación de que el uso de tetraciclinas durante el desarrollo dental puede causar decoloración de los dientes, y en la sección 4.3 se incluyó la contraindicación de no utilizar el producto en cachorros y gatitos antes de que completen la formación del esmalte dental.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

Se han aportado datos para respaldar que Ronaxan es eficaz en el tratamiento de las infecciones respiratorias en perros y gatos y la ehrlichiosis en perros. La situación de resistencia de los patógenos diana enumerados para la indicación respiratoria se consideró favorable.

No se han presentado datos que puedan cuestionar si Ronaxan es bien tolerado por los animales de destino y presenta un riesgo para los usuarios y el medio ambiente cuando se utiliza según las recomendaciones. Se han incluido medidas de precaución adecuadas en la información sobre el producto.

Tras considerar los motivos del procedimiento de arbitraje y los datos presentados por el TAC, el CVMP concluyó que la relación riesgo/beneficio del producto sigue siendo positiva, con la condición de que se realicen las modificaciones recomendadas en la información sobre el producto.

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

Considerando lo siguiente:

- el CVMP ha estimado que el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto;
- el CVMP ha revisado la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización y ha examinado todos los datos globales presentados;

el CVMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización para Ronaxan y sus denominaciones asociadas indicadas en el Anexo I, cuya ficha técnica o resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III.

Anexo III

Ficha técnica, etiquetado y prospecto

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 20 mg comprimidos para perros y gatos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Sustancia activa:

Doxiciclina (como doxiciclina hiclato) 20 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos ranurados, redondos, biconvexos de color amarillo claro a amarillo.

Los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros y gatos.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Perros

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

Tratamiento de la ehrlichiosis canina causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

4.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

No usar en animales con insuficiencia renal o hepática.

No usar en animales con enfermedades que se acompañan de vómitos o disfagia (véase también la sección 4.6).

No usar en animales con fotosensibilidad conocida (véase también la sección 4.6).

No usar en cachorros y gatitos antes de que se complete la formación del esmalte dental.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Infección por *Ehrlichia canis*: el tratamiento debe iniciarse al inicio de los signos clínicos. No siempre se consigue la erradicación completa del patógeno, pero el tratamiento durante 28 días generalmente conduce a la resolución de los signos clínicos y a la reducción de la carga bacteriana. Puede ser necesaria una duración más prolongada del tratamiento, basada en una evaluación beneficio/riesgo por parte del veterinario

responsable, particularmente en la ehrlichiosis grave o crónica. Todos los pacientes tratados deben ser controlados regularmente, incluso después de la curación clínica.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos y reducir la probabilidad de irritación esofágica.

El medicamento veterinario debe administrarse con precaución a los animales jóvenes, ya que las tetraciclinas pueden causar una decoloración permanente de los dientes, cuando se administran durante el desarrollo de estos. Sin embargo, la literatura basada en la especie humana indica que la doxiciclina es menos probable que cause estas anomalías que otras tetraciclinas, debido a su reducida capacidad para quelar el calcio.

El uso del medicamento veterinario debe basarse en la identificación y en las pruebas de sensibilidad de los patógenos diana. Si no es posible, el tratamiento debe basarse en los datos epidemiológicos y el conocimiento de la sensibilidad de los patógenos diana a nivel local/regional.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en la ficha técnica (FT) puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la doxiciclina y puede disminuir la eficacia del tratamiento con otras tetraciclinas como consecuencia de la potencial aparición de resistencias cruzadas. Cuando se utilice este medicamento veterinario se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales y regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

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

Las personas con hipersensibilidad conocida a la doxiciclina o a otras tetraciclinas deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario y deben usar un equipo de protección individual consistente en guantes al manipular el medicamento veterinario.

En caso de irritación de la piel, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

La ingestión accidental, especialmente por parte de los niños, puede provocar reacciones adversas como emesis. Para evitar la ingestión accidental, los blísteres deben conservarse en su embalaje exterior y guardarse en un lugar seguro. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Se han notificado reacciones adversas gastrointestinales que incluyen vómitos, náuseas, salivación, esofagitis y diarrea, en muy raras ocasiones, en informes espontáneos.

Puede producirse fotosensibilidad y fotodermatitis tras el tratamiento con tetraciclina, después de la exposición a la luz solar intensa o a la luz ultravioleta. (Véase también la sección 4.3).

El uso de tetraciclina durante el periodo de desarrollo dental puede causar decoloración de los dientes.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado ninguna evidencia de efectos teratogénicos o embriotóxicos de la doxiciclina. Sin embargo, al no haber información disponible en las especies de destino, su uso no está recomendado durante la gestación.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La doxiciclina no debe utilizarse simultáneamente con otros antibióticos, especialmente con bactericidas como los β -lactámicos. Puede producirse la aparición de resistencia cruzada a las tetraciclinas.

La semivida de la doxiciclina se reduce con la administración concomitante de barbitúricos, fenitoína y carbamazepina.

Puede ser necesario ajustar la dosis en sujetos bajo tratamiento anticoagulante, ya que las tetraciclinas deprimen la actividad plasmática de la protrombina.

Debe evitarse la administración simultánea de absorbentes orales, antiácidos y preparados que incluyan cationes multivalentes, ya que reducen la disponibilidad de la doxiciclina.

4.9 Posología y vía de administración

Vía oral.

La dosis es de 10 mg de doxiciclina por kg de peso vivo al día, lo que corresponde a un comprimido por cada 2 kg de peso vivo. Para garantizar una dosis correcta, el peso vivo de los animales debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una sobredosis o una dosificación insuficiente. Para ajustar la dosis, los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales. La dosis puede dividirse en dos administraciones diarias. La duración del tratamiento puede adaptarse en función de la respuesta clínica, tras la evaluación del beneficio/riesgo por parte del veterinario.

Enfermedad	Dosificación	Duración del tratamiento
Infección vías respiratorias	10 mg/kg por día	5-10 días
Ehrlichiosis canina	10 mg/kg por día	28 días

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

Pueden producirse vómitos en perros con una dosis 5 veces superior a la recomendada. Se notificó un aumento de los niveles de ALT, GGT, ALP y bilirrubina total en perros administrando 5 veces la dosis recomendada.

4.11 Tiempo(s) de espera

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico. Tetraciclinas.

Código ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro de la categoría de las tetraciclinas, activo contra un gran número de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo especies aerobias y anaerobias.

La doxiciclina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a las subunidades ribosómicas 30-S. Esto interfiere con la unión del aminoacetil-ARNt al sitio aceptor en el complejo ribosómico del ARNm e

impide el acoplamiento de los aminoácidos a las cadenas peptídicas de elongación; la doxiciclina tiene una actividad predominantemente bacteriostática.

La penetración de la doxiciclina en la célula bacteriana tiene lugar tanto por transporte activo como por difusión pasiva.

Los principales mecanismos de resistencia adquirida a los antibióticos de la categoría de las tetraciclinas incluyen el eflujo activo y la protección ribosomal. Un tercer mecanismo es la degradación enzimática. Los genes que median la resistencia pueden ser transportados en plásmidos o transposones como, por ejemplo, *tet(M)*, *tet(O)* y *tet(B)* que pueden encontrarse tanto en organismos grampositivos como gramnegativos, incluyendo los aislados clínicos.

La resistencia cruzada a otras tetraciclinas es común, pero depende del mecanismo que confiere la resistencia. Debido a su mayor liposolubilidad y a su mayor capacidad para atravesar las membranas celulares (en comparación con la tetraciclina), la doxiciclina conserva cierto grado de eficacia contra los microorganismos con resistencia adquirida a las tetraciclinas a través de bombas de eflujo. Sin embargo, la resistencia mediada por las proteínas de protección ribosomal confiere una resistencia cruzada a la doxiciclina.

Los siguientes valores de CIM para las bacterias diana se recogieron entre 2017 y 2018 como parte de los estudios de vigilancia europeos en curso:

Patógeno bacteriano	Origen (número de cepas probadas)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Perro – vía respiratoria (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Gato – vía respiratoria (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Perro – vía respiratoria (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Gato – vía respiratoria (77)	0,12	0,25

Los datos de sensibilidad a los antibióticos para *Ehrlichia canis* son limitados.

5.2 Datos farmacocinéticos

Absorción

La biodisponibilidad de la doxiciclina tras la administración oral es del 45% en perros y del 48% en gatos. Las concentraciones máximas de 4,5 µg/ml (perros) y de 3,8 µg/ml (gatos) se alcanzan a las 3 horas tras la administración oral, lo que apoya que la doxiciclina se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal.

Distribución

La doxiciclina se distribuye ampliamente por todo el organismo gracias a sus características fisicoquímicas, ya que es altamente liposoluble. El volumen de distribución es de 1,72 l/kg en perros y de 0,9 l/kg en gatos, lo que apoya que la doxiciclina se difunde desde la sangre a los tejidos. La unión a las proteínas en los perros es de un 91,75% ± 0,63 y de un 91,4% en la literatura. En los gatos, una publicación indica una unión a proteínas del 98,35% (+/-0,24).

Las concentraciones tisulares, a excepción de la piel, son generalmente más altas que las concentraciones plasmáticas, incluyendo los órganos de excreción (hígado, riñón e intestinos) y los pulmones.

Eliminación

Tras una única administración, la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) es de 7,84 horas y 5,82 horas, en perros y gatos respectivamente. La excreción ocurre en una forma activa inalterada (90%) por las heces (aproximadamente un 75%), por la orina (aproximadamente un 25%) y menos del 5% por los conductores biliares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades principales

Ninguna conocida.

6.3 Período de validez

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Blísteres (complejo de acetocloruro/cloruro de polivinilo y film de aluminio) de 10 comprimidos envasados en una caja de cartón.

Formatos:

Caja de cartón con 2 blísteres de 10 comprimidos.
Caja de cartón con 5 blísteres de 10 comprimidos.
Caja de cartón con 10 blísteres de 10 comprimidos.
Caja de cartón con 50 blísteres de 10 comprimidos.
Caja de cartón con 100 blísteres de 10 comprimidos.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos

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

Para completar a nivel nacional.

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

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

Para completar a nivel nacional.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para completar a nivel nacional.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón para 2 x 10 comprimidos, 5 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos, 50 x 10 comprimidos y 100 x 10 comprimidos

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 20 mg comprimidos para perros y gatos
doxiciclina hclato

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

Cada comprimido contiene:
Doxiciclina (como doxiciclina hclato) 20 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

4. TAMAÑO DEL ENVASE

2 x 10 comprimidos
5 x 10 comprimidos
10 x 10 comprimidos
50 x 10 comprimidos
100 x 10 comprimidos

5. ESPECIES DE DESTINO

Perros y gatos.

6. INDICACIÓN(ES) DE USO**7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.
Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA**9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)****10. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior.

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

Eliminación: lea el prospecto.

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

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

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

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

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

Para completar a nivel nacional.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lote {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBERÁN FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS**Blíster de 10 comprimidos****1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 20 mg comprimidos para perros y gatos
doxiciclina hiclato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”

Uso veterinario.

B. PROSPECTO

PROSPECTO:

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 20 mg comprimidos para perros y gatos

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 la autorización de comercialización:

Para completar a nivel nacional.

Fabricante responsable de la liberación del lote:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4, Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Francia

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 20 mg comprimidos para perros y gatos
doxiciclina hiclato

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

Cada comprimido contiene:

Sustancia activa:

Doxiciclina (como doxiciclina hiclato) 20 mg

Comprimidos ranurados, redondos, biconvexos de color amarillo claro a amarillo.

Los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales.

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Perros

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

Tratamiento de la ehrlichiosis canina (una enfermedad transmitida por garrapatas) causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

No usar en animales con insuficiencia renal o hepática.

No usar en animales con enfermedades que se acompañan de vómitos o disfagia (dificultad para tragar) (véase también la sección Reacciones adversas).

No usar en animales con fotosensibilidad conocida (véase también la sección Reacciones adversas).

No usar en cachorros y gatitos antes de que se complete la formación del esmalte dental.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado reacciones adversas gastrointestinales que incluyen vómitos, náuseas (signos de que el animal puede estar enfermo), salivación (babeo), esofagitis (irritación del esófago) y diarrea, en muy raras ocasiones, en informes espontáneos.

Puede producirse fotosensibilidad y fotodermatitis (irritación de la piel) tras el tratamiento con tetraciclina, después de la exposición a la luz solar intensa o a la luz ultravioleta. (Véase también la sección Contraindicaciones).

El uso de tetraciclina durante el periodo de desarrollo dental puede causar decoloración de los dientes.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Perros y gatos.

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

Vía oral.

La dosis es de 10 mg de doxiciclina por kg de peso vivo al día, lo que corresponde a un comprimido por cada 2 kg de peso vivo. La dosis puede dividirse en dos administraciones diarias. La duración del tratamiento puede adaptarse en función de la respuesta clínica, tras la evaluación del beneficio/riesgo por parte del veterinario.

Enfermedad	Dosificación	Duración del tratamiento
Infección vías respiratorias	10 mg/kg por día	5-10 días
Ehrlichiosis canina	10 mg/kg por día	28 días

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Para garantizar una dosis correcta, el peso vivo de los animales debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una sobredosis o una dosificación insuficiente. Para ajustar la dosis, los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales. Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

No procede.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar el blister en el embalaje exterior.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

Para el veterinario:

Infección por *Ehrlichia canis*: el tratamiento debe iniciarse al inicio de los signos clínicos. No siempre se consigue la erradicación completa del patógeno, pero el tratamiento durante 28 días generalmente conduce a la resolución de los signos clínicos y a la reducción de la carga bacteriana. Puede ser necesaria una duración más prolongada del tratamiento, basada en una evaluación beneficio/riesgo por parte del veterinario responsable, particularmente en la ehrlichiosis grave o crónica. Todos los pacientes tratados deben ser controlados regularmente, incluso después de la curación clínica.

Precauciones especiales para su uso en animales:

Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos y reducir la probabilidad de irritación esofágica.

El medicamento veterinario debe administrarse con precaución a los animales jóvenes, ya que las tetraciclinas pueden causar una decoloración permanente de los dientes, cuando se administran durante el desarrollo de estos. Sin embargo, la literatura basada en la especie humana indica que la doxiciclina es menos probable que cause estas anomalías que otras tetraciclinas, debido a su reducida capacidad para quelar el calcio.

Para el veterinario:

El uso del medicamento veterinario debe basarse en la identificación y en las pruebas de sensibilidad de los patógenos diana. Si no es posible, el tratamiento debe basarse en los datos epidemiológicos y el conocimiento de la sensibilidad de los patógenos diana a nivel local/regional.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en el prospecto puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la doxiciclina y puede disminuir la eficacia del tratamiento con otras tetraciclinas como consecuencia de la potencial aparición de resistencias cruzadas.

Cuando se utilice este medicamento veterinario se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales y regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

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

Las personas con hipersensibilidad conocida a la doxiciclina o a otras tetraciclinas deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario y deben usar un equipo de protección individual consistente en guantes al manipular el medicamento veterinario.

En caso de irritación de la piel, consulte con un médico inmediatamente y muéstrela el prospecto o la etiqueta.

La ingestión accidental, especialmente por parte de los niños, puede provocar reacciones adversas como emesis. Para evitar la ingestión accidental, los blísteres deben conservarse en su embalaje exterior y

guardarse en un lugar seguro. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Gestación y lactancia:

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado ninguna evidencia de efectos teratogénicos o embriotóxicos (malformaciones o deformidades del embrión) de la doxiciclina. Sin embargo, al no haber información disponible en las especies de destino, su uso no está recomendado durante la gestación.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La doxiciclina no debe utilizarse simultáneamente con otros antibióticos, especialmente con bactericidas como los β -lactámicos (por ejemplo, penicilina, ampicilina). Puede producirse la aparición de resistencia cruzada a las tetraciclinas.

La semivida de la doxiciclina se reduce con la administración concomitante de barbitúricos (un tipo de sedantes y tranquilizantes), fenitoína y carbamazepina (dos tipos de medicamentos antiepilépticos).

Puede ser necesario ajustar la dosis en sujetos bajo tratamiento anticoagulante (diluyentes de la sangre), ya que las tetraciclinas deprimen la actividad plasmática de la protrombina.

Debe evitarse la administración simultánea de absorbentes orales, antiácidos (protectores para el estómago) y preparados que incluyan cationes multivalentes, ya que reducen la disponibilidad de la doxiciclina.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

Pueden producirse vómitos en perros con una dosis 5 veces superior a la recomendada. Se notificó un aumento de los niveles de ALT, GGT, ALP y bilirrubina total en perros administrando 5 veces la dosis recomendada.

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

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Pregunte a su veterinario o farmacéutico cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

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

Para completar a nivel nacional.

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Formatos:

2 x 10 comprimidos, 5 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos, 50 x 10 comprimidos o 100 x 10 comprimidos.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Para obtener más información sobre este medicamento veterinario, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 100 mg comprimidos para perros y gatos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Sustancia activa:

Doxiciclina (como doxiciclina hiclato) 100 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos ranurados, redondos, biconvexos de color amarillo claro a amarillo.

Los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros y gatos.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Perros

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

Tratamiento de la ehrlichiosis canina causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

4.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

No usar en animales con insuficiencia renal o hepática.

No usar en animales con enfermedades que se acompañan de vómitos o disfagia (véase también la sección 4.6).

No usar en animales con fotosensibilidad conocida (véase también la sección 4.6).

No usar en cachorros y gatitos antes de que se complete la formación del esmalte dental.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Infección por *Ehrlichia canis*: el tratamiento debe iniciarse al inicio de los signos clínicos. No siempre se consigue la erradicación completa del patógeno, pero el tratamiento durante 28 días generalmente conduce a la resolución de los signos clínicos y a la reducción de la carga bacteriana. Puede ser necesaria una duración más prolongada del tratamiento, basada en una evaluación beneficio/riesgo por parte del veterinario responsable, particularmente en la ehrlichiosis grave o crónica. Todos los pacientes tratados deben ser controlados regularmente, incluso después de la curación clínica.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos y reducir la probabilidad de irritación esofágica.

El medicamento veterinario debe administrarse con precaución a los animales jóvenes, ya que las tetraciclinas pueden causar una decoloración permanente de los dientes, cuando se administran durante el desarrollo de estos. Sin embargo, la literatura basada en la especie humana indica que la doxiciclina es menos probable que cause estas anomalías que otras tetraciclinas, debido a su reducida capacidad para quelar el calcio.

El uso del medicamento veterinario debe basarse en la identificación y en las pruebas de sensibilidad de los patógenos diana. Si no es posible, el tratamiento debe basarse en los datos epidemiológicos y el conocimiento de la sensibilidad de los patógenos diana a nivel local/regional.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en la ficha técnica (FT) puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la doxiciclina y puede disminuir la eficacia del tratamiento con otras tetraciclinas como consecuencia de la potencial aparición de resistencias cruzadas. Cuando se utilice este medicamento veterinario se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales y regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

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

Las personas con hipersensibilidad conocida a la doxiciclina o a otras tetraciclinas deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario y deben usar un equipo de protección individual consistente en guantes al manipular el medicamento veterinario.

En caso de irritación de la piel, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

La ingestión accidental, especialmente por parte de los niños, puede provocar reacciones adversas como emesis. Para evitar la ingestión accidental, los blísteres deben conservarse en su embalaje exterior y guardarse en un lugar seguro. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Se han notificado reacciones adversas gastrointestinales que incluyen vómitos, náuseas, salivación, esofagitis y diarrea, en muy raras ocasiones, en informes espontáneos.

Puede producirse fotosensibilidad y fotodermatitis tras el tratamiento con tetraciclina, después de la exposición a la luz solar intensa o a la luz ultravioleta. (Véase también la sección 4.3).

El uso de tetraciclina durante el periodo de desarrollo dental puede causar decoloración de los dientes.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado ninguna evidencia de efectos teratogénicos o embriotóxicos de la doxiciclina. Sin embargo, al no haber información disponible en las especies de destino, su uso no está recomendado durante la gestación.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La doxiciclina no debe utilizarse simultáneamente con otros antibióticos, especialmente con bactericidas como los β -lactámicos. Puede producirse la aparición de resistencia cruzada a las tetraciclinas.

La semivida de la doxiciclina se reduce con la administración concomitante de barbitúricos, fenitoína y carbamazepina.

Puede ser necesario ajustar la dosis en sujetos bajo tratamiento anticoagulante, ya que las tetraciclinas deprimen la actividad plasmática de la protrombina.

Debe evitarse la administración simultánea de absorbentes orales, antiácidos y preparados que incluyan cationes multivalentes, ya que reducen la disponibilidad de la doxiciclina.

4.9 Posología y vía de administración

Vía oral.

La dosis es de 10 mg de doxiciclina por kg de peso vivo al día, lo que corresponde a un comprimido por cada 10 kg de peso vivo. Para garantizar una dosis correcta, el peso vivo de los animales debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una sobredosis o una dosificación insuficiente. Para ajustar la dosis, los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales. La dosis puede dividirse en dos administraciones diarias. La duración del tratamiento puede adaptarse en función de la respuesta clínica, tras la evaluación del beneficio/riesgo por parte del veterinario.

Enfermedad	Dosificación	Duración del tratamiento
Infección vías respiratorias	10 mg/kg por día	5-10 días
Ehrlichiosis canina	10 mg/kg por día	28 días

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

Pueden producirse vómitos en perros con una dosis 5 veces superior a la recomendada. Se notificó un aumento de los niveles de ALT, GGT, ALP y bilirrubina total en perros administrando 5 veces la dosis recomendada.

4.11 Tiempo(s) de espera

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico. Tetraciclinas.

Código ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro de la categoría de las tetraciclinas, activo contra un gran número de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo especies aerobias y anaerobias.

La doxiciclina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a las subunidades ribosómicas 30-S. Esto interfiere con la unión del aminoacetil-ARNt al sitio aceptor en el complejo ribosómico del ARNm e

impide el acoplamiento de los aminoácidos a las cadenas peptídicas de elongación; la doxiciclina tiene una actividad predominantemente bacteriostática.

La penetración de la doxiciclina en la célula bacteriana tiene lugar tanto por transporte activo como por difusión pasiva.

Los principales mecanismos de resistencia adquirida a los antibióticos de la categoría de las tetraciclinas incluyen el eflujo activo y la protección ribosomal. Un tercer mecanismo es la degradación enzimática. Los genes que median la resistencia pueden ser transportados en plásmidos o transposones como, por ejemplo, *tet(M)*, *tet(O)* y *tet(B)* que pueden encontrarse tanto en organismos grampositivos como gramnegativos, incluyendo los aislados clínicos.

La resistencia cruzada a otras tetraciclinas es común, pero depende del mecanismo que confiere la resistencia. Debido a su mayor liposolubilidad y a su mayor capacidad para atravesar las membranas celulares (en comparación con la tetraciclina), la doxiciclina conserva cierto grado de eficacia contra los microorganismos con resistencia adquirida a las tetraciclinas a través de bombas de eflujo. Sin embargo, la resistencia mediada por las proteínas de protección ribosomal confiere una resistencia cruzada a la doxiciclina.

Los siguientes valores de CIM para las bacterias diana se recogieron entre 2017 y 2018 como parte de los estudios de vigilancia europeos en curso:

Patógeno bacteriano	Origen (número de cepas probadas)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Perro – vía respiratoria (38)	0,12	0,5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Gato – vía respiratoria (11)	0,12	0,12
<i>Pasteurella</i> spp.	Perro – vía respiratoria (27)	0,12	0,25
<i>Pasteurella</i> spp.	Gato – vía respiratoria (77)	0,12	0,25

Los datos de sensibilidad a los antibióticos para *Ehrlichia canis* son limitados.

5.2 Datos farmacocinéticos

Absorción

La biodisponibilidad de la doxiciclina tras la administración oral es del 45% en perros y del 48% en gatos. Las concentraciones máximas de 4,5 µg/ml (perros) y de 3,8 µg/ml (gatos) se alcanzan a las 3 horas tras la administración oral, lo que apoya que la doxiciclina se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal.

Distribución

La doxiciclina se distribuye ampliamente por todo el organismo gracias a sus características fisicoquímicas, ya que es altamente liposoluble. El volumen de distribución es de 1,72 l/kg en perros y de 0,9 l/kg en gatos, lo que apoya que la doxiciclina se difunde desde la sangre a los tejidos. La unión a las proteínas en los perros es de un 91,75% ± 0,63 y de un 91,4% en la literatura. En los gatos, una publicación indica una unión a proteínas del 98,35% (+/-0,24).

Las concentraciones tisulares, a excepción de la piel, son generalmente más altas que las concentraciones plasmáticas, incluyendo los órganos de excreción (hígado, riñón e intestinos) y los pulmones.

Eliminación

Tras una única administración, la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) es de 7,84 horas y 5,82 horas, en perros y gatos respectivamente. La excreción ocurre en una forma activa inalterada (90%) por las heces (aproximadamente un 75%), por la orina (aproximadamente un 25%) y menos del 5% por los conductores biliares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades principales

Ninguna conocida.

6.3 Período de validez

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Blísteres (complejo de acetocloruro/cloruro de polivinilo y film de aluminio) de 10 o 50 comprimidos envasados en una caja de cartón.

Formatos:

Caja de cartón con 1 blíster de 50 comprimidos.
Caja de cartón con 2 blísteres de 10 comprimidos.
Caja de cartón con 5 blísteres de 10 comprimidos.
Caja de cartón con 10 blísteres de 10 comprimidos.
Caja de cartón con 50 blísteres de 10 comprimidos.
Caja de cartón con 100 blísteres de 10 comprimidos.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

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

Para completar a nivel nacional.

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

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

Para completar a nivel nacional.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para completar a nivel nacional.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón para 1 x 50 comprimidos, 2 x 10 comprimidos, 5 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos, 50 x 10 comprimidos y 100 x 10 comprimidos

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 100 mg comprimidos para perros y gatos
doxiciclina hclato

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

Cada comprimido contiene:

Doxiciclina (como doxiciclina hclato) 100 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. TAMAÑO DEL ENVASE

1 x 50 comprimidos
2 x 10 comprimidos
5 x 10 comprimidos
10 x 10 comprimidos
50 x 10 comprimidos
100 x 10 comprimidos

5. ESPECIES DE DESTINO

Perros y gatos

6. INDICACIÓN(ES) DE USO**7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA**9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)****10. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior.

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

Eliminación: lea el prospecto.

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

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

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

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

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

Para completar a nivel nacional.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

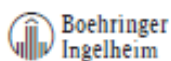
Lote {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBERÁN FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS
Blister de 10 comprimidos y 50 comprimidos

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 100 mg comprimidos para perros y gatos
doxiciclina hclato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN



3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”

Uso veterinario.

B. PROSPECTO

PROSPECTO:

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 100 mg comprimidos para perros y gatos

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 la autorización de comercialización:

Para completar a nivel nacional.

Fabricante responsable de la liberación del lote:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4, Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Francia

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 100 mg comprimidos para perros y gatos
doxiciclina hiclato

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

Cada comprimido contiene:

Sustancia activa:

Doxiciclina (como doxiciclina hiclato) 100 mg

Comprimidos ranurados, redondos, biconvexos de color amarillo claro a amarillo.

Los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales.

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Perros

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

Tratamiento de la ehrlichiosis canina (una enfermedad transmitida por garrapatas) causada por *Ehrlichia canis*.

Gatos

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

No usar en animales con insuficiencia renal o hepática.

No usar en animales con enfermedades que se acompañan de vómitos o disfagia (dificultad para tragar) (véase también la sección Reacciones adversas).

No usar en animales con fotosensibilidad conocida (véase también la sección Reacciones adversas).

No usar en cachorros y gatitos antes de que se complete la formación del esmalte dental.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado reacciones adversas gastrointestinales que incluyen vómitos, náuseas (signos de que el animal puede estar enfermo), salivación (babeo), esofagitis (irritación del esófago) y diarrea, en muy raras ocasiones, en informes espontáneos.

Puede producirse fotosensibilidad y fotodermatitis (irritación de la piel) tras el tratamiento con tetraciclina, después de la exposición a la luz solar intensa o a la luz ultravioleta. (Véase también la sección Contraindicaciones).

El uso de tetraciclina durante el periodo de desarrollo dental puede causar decoloración de los dientes.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Perros y gatos.

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

Vía oral.

La dosis es de 10 mg de doxiciclina por kg de peso vivo al día, lo que corresponde a un comprimido por cada 10 kg de peso vivo. La dosis puede dividirse en dos administraciones diarias. La duración del tratamiento puede adaptarse en función de la respuesta clínica, tras la evaluación del beneficio/riesgo por parte del veterinario.

Enfermedad	Dosificación	Duración del tratamiento
Infección vías respiratorias	10 mg/kg por día	5-10 días
Ehrlichiosis canina	10 mg/kg por día	28 días

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Para garantizar una dosis correcta, el peso vivo de los animales debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una sobredosis o una dosificación insuficiente. Para ajustar la dosis, los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales. Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

No procede.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar el blíster en el embalaje exterior.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

Para el veterinario:

Infección por *Ehrlichia canis*: el tratamiento debe iniciarse al inicio de los signos clínicos. No siempre se consigue la erradicación completa del patógeno, pero el tratamiento durante 28 días generalmente conduce a la resolución de los signos clínicos y a la reducción de la carga bacteriana. Puede ser necesaria una duración más prolongada del tratamiento, basada en una evaluación beneficio/riesgo por parte del veterinario responsable, particularmente en la ehrlichiosis grave o crónica. Todos los pacientes tratados deben ser controlados regularmente, incluso después de la curación clínica.

Precauciones especiales para su uso en animales:

Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos y reducir la probabilidad de irritación esofágica.

El medicamento veterinario debe administrarse con precaución a los animales jóvenes, ya que las tetraciclinas pueden causar una decoloración permanente de los dientes, cuando se administran durante el desarrollo de estos. Sin embargo, la literatura basada en la especie humana indica que la doxiciclina es menos probable que cause estas anomalías que otras tetraciclinas, debido a su reducida capacidad para quelar el calcio.

Para el veterinario:

El uso del medicamento veterinario debe basarse en la identificación y en las pruebas de sensibilidad de los patógenos diana. Si no es posible, el tratamiento debe basarse en los datos epidemiológicos y el conocimiento de la sensibilidad de los patógenos diana a nivel local/regional.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en el prospecto puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la doxiciclina y puede disminuir la eficacia del tratamiento con otras tetraciclinas como consecuencia de la potencial aparición de resistencias cruzadas. Cuando se utilice este medicamento veterinario se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales y regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

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

Las personas con hipersensibilidad conocida a la doxiciclina o a otras tetraciclinas deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario y deben usar un equipo de protección individual consistente en guantes al manipular el medicamento veterinario.

En caso de irritación de la piel, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

La ingestión accidental, especialmente por parte de los niños, puede provocar reacciones adversas como emesis. Para evitar la ingestión accidental, los blísteres deben conservarse en su embalaje exterior y guardarse en un lugar seguro. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

Gestación y lactancia:

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado ninguna evidencia de efectos teratogénicos o embriotóxicos (malformaciones o deformidades del embrión) de la doxiciclina. Sin embargo, al no haber información disponible en las especies de destino, su uso no está recomendado durante la gestación.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La doxiciclina no debe utilizarse simultáneamente con otros antibióticos, especialmente con bactericidas como los β -lactámicos (por ejemplo, penicilina, ampicilina). Puede producirse la aparición de resistencia cruzada a las tetraciclinas.

La semivida de la doxiciclina se reduce con la administración concomitante de barbitúricos (un tipo de sedantes y tranquilizantes), fenitoína y carbamazepina (dos tipos de medicamentos antiepilépticos).

Puede ser necesario ajustar la dosis en sujetos bajo tratamiento anticoagulante (diluyentes de la sangre), ya que las tetraciclinas deprimen la actividad plasmática de la protrombina.

Debe evitarse la administración simultánea de absorbentes orales, antiácidos (protectores para el estómago) y preparados que incluyan cationes multivalentes, ya que reducen la disponibilidad de la doxiciclina.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

Pueden producirse vómitos en perros con una dosis 5 veces superior a la recomendada. Se notificó un aumento de los niveles de ALT, GGT, ALP y bilirrubina total en perros administrando 5 veces la dosis recomendada.

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

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Pregunte a su veterinario o farmacéutico cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

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

Para completar a nivel nacional.

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Formatos:

1 x 50 comprimidos, 2 x 10 comprimidos, 5 x 10 comprimidos, 10 x 10 comprimidos, 50 x 10 comprimidos o 100 x 10 comprimidos.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Para obtener más información sobre este medicamento veterinario, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 250 mg comprimidos para perros

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Sustancia activa:

Doxiciclina (como doxiciclina hiclato) 250 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos ranurados, redondos, biconvexos de color amarillo claro a amarillo.

Los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

Tratamiento de la ehrlichiosis canina causada por *Ehrlichia canis*.

4.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

No usar en animales con insuficiencia renal o hepática.

No usar en animales con enfermedades que se acompañan de vómitos o disfagia (véase también la sección 4.6).

No usar en animales con fotosensibilidad conocida (véase también la sección 4.6).

No usar en cachorros antes de que se complete la formación del esmalte dental.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Infección por *Ehrlichia canis*: el tratamiento debe iniciarse al inicio de los signos clínicos. No siempre se consigue la erradicación completa del patógeno, pero el tratamiento durante 28 días generalmente conduce a la resolución de los signos clínicos y a la reducción de la carga bacteriana. Puede ser necesaria una duración más prolongada del tratamiento, basada en una evaluación beneficio/riesgo por parte del veterinario responsable, particularmente en la ehrlichiosis grave o crónica. Todos los pacientes tratados deben ser controlados regularmente, incluso después de la curación clínica.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos y reducir la probabilidad de irritación esofágica.

El medicamento veterinario debe administrarse con precaución a los animales jóvenes, ya que las tetraciclinas pueden causar una decoloración permanente de los dientes, cuando se administran durante el desarrollo de estos. Sin embargo, la literatura basada en la especie humana indica que la doxiciclina es menos probable que cause estas anomalías que otras tetraciclinas, debido a su reducida capacidad para quelar el calcio.

El uso del medicamento veterinario debe basarse en la identificación y en las pruebas de sensibilidad de los patógenos diana. Si no es posible, el tratamiento debe basarse en los datos epidemiológicos y el conocimiento de la sensibilidad de los patógenos diana a nivel local/regional.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en la ficha técnica (FT) puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la doxiciclina y puede disminuir la eficacia del tratamiento con otras tetraciclinas como consecuencia de la potencial aparición de resistencias cruzadas. Cuando se utilice este medicamento veterinario se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales y regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

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

Las personas con hipersensibilidad conocida a la doxiciclina o a otras tetraciclinas deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario y deben usar un equipo de protección individual consistente en guantes al manipular el medicamento veterinario.

En caso de irritación de la piel, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

La ingestión accidental, especialmente por parte de los niños, puede provocar reacciones adversas como emesis. Para evitar la ingestión accidental, los blísteres deben conservarse en su embalaje exterior y guardarse en un lugar seguro. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Se han notificado reacciones adversas gastrointestinales que incluyen vómitos, náuseas, salivación, esofagitis y diarrea, en muy raras ocasiones, en informes espontáneos.

Puede producirse fotosensibilidad y fotodermatitis tras el tratamiento con tetraciclina, después de la exposición a la luz solar intensa o a la luz ultravioleta. (Véase también la sección 4.3).

El uso de tetraciclina durante el periodo de desarrollo dental puede causar decoloración de los dientes.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado ninguna evidencia de efectos teratogénicos o embriotóxicos de la doxiciclina. Sin embargo, al no haber información disponible en las especies de destino, su uso no está recomendado durante la gestación.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La doxiciclina no debe utilizarse simultáneamente con otros antibióticos, especialmente con bactericidas como los β -lactámicos. Puede producirse la aparición de resistencia cruzada a las tetraciclinas.

La semivida de la doxiciclina se reduce con la administración concomitante de barbitúricos, fenitoína y carbamazepina.

Puede ser necesario ajustar la dosis en sujetos bajo tratamiento anticoagulante, ya que las tetraciclinas deprimen la actividad plasmática de la protrombina.

Debe evitarse la administración simultánea de absorbentes orales, antiácidos y preparados que incluyan cationes multivalentes, ya que reducen la disponibilidad de la doxiciclina.

4.9 Posología y vía de administración

Vía oral.

La dosis es de 10 mg de doxiciclina por kg de peso vivo al día, lo que corresponde a un comprimido por cada 25 kg de peso vivo. Para garantizar una dosis correcta, el peso vivo de los animales debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una sobredosis o una dosificación insuficiente. Para ajustar la dosis, los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales. La dosis puede dividirse en dos administraciones diarias. La duración del tratamiento puede adaptarse en función de la respuesta clínica, tras la evaluación del beneficio/riesgo por parte del veterinario.

Enfermedad	Dosificación	Duración del tratamiento
Infección vías respiratorias	10 mg/kg por día	5-10 días
Ehrlichiosis canina	10 mg/kg por día	28 días

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

Pueden producirse vómitos en perros con una dosis 5 veces superior a la recomendada. Se notificó un aumento de los niveles de ALT, GGT, ALP y bilirrubina total en perros administrando 5 veces la dosis recomendada.

4.11 Tiempo(s) de espera

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico. Tetraciclinas.

Código ATC vet: QJ01AA02.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro de la categoría de las tetraciclinas, activo contra un gran número de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo especies aerobias y anaerobias.

La doxiciclina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a las subunidades ribosómicas 30-S. Esto interfiere con la unión del aminoacil-ARNt al sitio aceptor en el complejo ribosómico del ARNm e impide el acoplamiento de los aminoácidos a las cadenas peptídicas de elongación; la doxiciclina tiene una actividad predominantemente bacteriostática.

La penetración de la doxiciclina en la célula bacteriana tiene lugar tanto por transporte activo como por difusión pasiva.

Los principales mecanismos de resistencia adquirida a los antibióticos de la categoría de las tetraciclinas incluyen el eflujo activo y la protección ribosomal. Un tercer mecanismo es la degradación enzimática. Los genes que median la resistencia pueden ser transportados en plásmidos o transposones como, por ejemplo, *tet(M)*, *tet(O)* y *tet(B)* que pueden encontrarse tanto en organismos grampositivos como gramnegativos, incluyendo los aislados clínicos.

La resistencia cruzada a otras tetraciclinas es común, pero depende del mecanismo que confiere la resistencia. Debido a su mayor liposolubilidad y a su mayor capacidad para atravesar las membranas celulares (en comparación con la tetraciclina), la doxiciclina conserva cierto grado de eficacia contra los microorganismos con resistencia adquirida a las tetraciclinas a través de bombas de eflujo. Sin embargo, la resistencia mediada por las proteínas de protección ribosomal confiere una resistencia cruzada a la doxiciclina.

Los siguientes valores de CIM para las bacterias diana se recogieron entre 2017 y 2018 como parte de los estudios de vigilancia europeos en curso:

Patógeno bacteriano	Origen (número de cepas probadas)	CIM ₅₀ (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Perro – vía respiratoria (38)	0,12	0,5
<i>Pasteurella</i> spp.	Perro – vía respiratoria (27)	0,12	0,25

Los datos de sensibilidad a los antibióticos para *Ehrlichia canis* son limitados.

5.2 Datos farmacocinéticos

Absorción

La biodisponibilidad de la doxiciclina tras la administración oral es del 45% en perros. Las concentraciones máximas de 4,5 µg/ml se alcanzan a las 3 horas tras la administración oral, lo que apoya que la doxiciclina se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal.

Distribución

La doxiciclina se distribuye ampliamente por todo el organismo gracias a sus características fisicoquímicas, ya que es altamente liposoluble. El volumen de distribución es de 1,72 l/kg en perros, lo que apoya que la doxiciclina se difunde desde la sangre a los tejidos. La unión a las proteínas en los perros es de un 91,75% ± 0,63 y de un 91,4% en la literatura.

Las concentraciones tisulares, a excepción de la piel, son generalmente más altas que las concentraciones plasmáticas, incluyendo los órganos de excreción (hígado, riñón e intestinos) y los pulmones.

Eliminación

Tras una única administración, la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) es de 7,84 horas. La excreción ocurre en una forma activa inalterada (90%) por las heces (aproximadamente un 75%), por la orina (aproximadamente un 25%) y menos del 5% por los conductores biliares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades principales

Ninguna conocida.

6.3 Período de validez

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar el blíster en el embalaje exterior.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Blísteres (complejo de acetocloruro/cloruro de polivinilo y film de aluminio) de 10 comprimidos envasados en una caja de cartón.

Formatos:

Caja de cartón con 1 blíster de 10 comprimidos.

Caja de cartón con 2 blísteres de 10 comprimidos.

Caja de cartón con 10 blísteres de 10 comprimidos.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

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

Para completar a nivel nacional.

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

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

Para completar a nivel nacional.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para completar a nivel nacional.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Caja de cartón para 1 x 10 comprimidos, 2 x 10 comprimidos y 10 x 10 comprimidos****1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO**

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 250 mg comprimidos para perros
doxiciclina hclato

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

Cada comprimido contiene:
Doxiciclina (como doxiciclina hclato) 250 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. TAMAÑO DEL ENVASE

1 x 10 comprimidos
2 x 10 comprimidos
10 x 10 comprimidos

5. ESPECIES DE DESTINO

Perros

6. INDICACIÓN(ES) DE USO**7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.
Lea el prospecto antes de usar.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA**9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)****10. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior.

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

Eliminación: lea el prospecto.

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

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

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

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

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

Para completar a nivel nacional.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

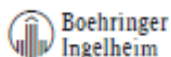
Lote {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBERÁN FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS
Blíster de 10 comprimidos

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 250 mg comprimidos para perros
doxiciclina hiclato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN



3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. LA MENCIÓN “USO VETERINARIO”

Uso veterinario.

B. PROSPECTO

PROSPECTO:

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 250 mg comprimidos para perros

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 la autorización de comercialización:

Para completar a nivel nacional.

Fabricante responsable de la liberación del lote:

Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS

4, Chemin du Calquet

31000 Toulouse

Francia

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

<Nombre comercial del medicamento veterinario> 250 mg comprimidos para perros
doxiciclina hiclato

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

Cada comprimido contiene:

Sustancia activa:

Doxiciclina (como doxiciclina hiclato) 250 mg

Comprimidos ranurados, redondos, biconvexos de color amarillo claro a amarillo.

Los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales.

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Tratamiento de infecciones de las vías respiratorias incluyendo rinitis, amigdalitis, y bronconeumonía causadas por *Bordetella bronchiseptica* y *Pasteurella* spp. sensibles a la doxiciclina.

Tratamiento de la ehrlichiosis canina (una enfermedad transmitida por garrapatas) causada por *Ehrlichia canis*.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

No usar en animales con insuficiencia renal o hepática.

No usar en animales con enfermedades que se acompañan de vómitos o disfagia (dificultad para tragar) (véase también la sección Reacciones adversas).

No usar en animales con fotosensibilidad conocida (véase también la sección Reacciones adversas).

No usar en cachorros antes de que se complete la formación del esmalte dental.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado reacciones adversas gastrointestinales que incluyen vómitos, náuseas (signos de que el animal puede estar enfermo), salivación (babeo), esofagitis (irritación del esófago) y diarrea, en muy raras ocasiones, en informes espontáneos.

Puede producirse fotosensibilidad y fotodermatitis (irritación de la piel) tras el tratamiento con tetraciclina, después de la exposición a la luz solar intensa o a la luz ultravioleta. (Véase también la sección Contraindicaciones).

El uso de tetraciclina durante el periodo de desarrollo dental puede causar decoloración de los dientes.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas durante un tratamiento)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Perros.

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

Vía oral.

La dosis es de 10 mg de doxiciclina por kg de peso vivo al día, lo que corresponde a un comprimido por cada 25 kg de peso vivo. La dosis puede dividirse en dos administraciones diarias. La duración del tratamiento puede adaptarse en función de la respuesta clínica, tras la evaluación del beneficio/riesgo por parte del veterinario.

Enfermedad	Dosificación	Duración del tratamiento
Infección vías respiratorias	10 mg/kg por día	5-10 días
Ehrlichiosis canina	10 mg/kg por día	28 días

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Para garantizar una dosis correcta, el peso vivo de los animales debe determinarse con la mayor precisión posible para evitar una sobredosis o una dosificación insuficiente. Para ajustar la dosis, los comprimidos se pueden dividir en dos partes iguales. Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

No procede.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar el blíster en el embalaje exterior.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

Para el veterinario:

Infección por *Ehrlichia canis*: el tratamiento debe iniciarse al inicio de los signos clínicos. No siempre se consigue la erradicación completa del patógeno, pero el tratamiento durante 28 días generalmente conduce a la resolución de los signos clínicos y a la reducción de la carga bacteriana. Puede ser necesaria una duración más prolongada del tratamiento, basada en una evaluación beneficio/riesgo por parte del veterinario responsable, particularmente en la ehrlichiosis grave o crónica. Todos los pacientes tratados deben ser controlados regularmente, incluso después de la curación clínica.

Precauciones especiales para su uso en animales:

Los comprimidos deben administrarse con alimentos para evitar los vómitos y reducir la probabilidad de irritación esofágica.

El medicamento veterinario debe administrarse con precaución a los animales jóvenes, ya que las tetraciclinas pueden causar una decoloración permanente de los dientes, cuando se administran durante el desarrollo de estos. Sin embargo, la literatura basada en la especie humana indica que la doxiciclina es menos probable que cause estas anomalías que otras tetraciclinas, debido a su reducida capacidad para quelar el calcio.

Para el veterinario:

El uso del medicamento veterinario debe basarse en la identificación y en las pruebas de sensibilidad de los patógenos diana. Si no es posible, el tratamiento debe basarse en los datos epidemiológicos y el conocimiento de la sensibilidad de los patógenos diana a nivel local/regional.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en el prospecto puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la doxiciclina y puede disminuir la eficacia del tratamiento con otras tetraciclinas como consecuencia de la potencial aparición de resistencias cruzadas. Cuando se utilice este medicamento veterinario se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales (nacionales y regionales) sobre el uso de antimicrobianos.

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

Las personas con hipersensibilidad conocida a la doxiciclina o a otras tetraciclinas deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario y deben usar un equipo de protección individual consistente en guantes al manipular el medicamento veterinario.

En caso de irritación de la piel, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

La ingestión accidental, especialmente por parte de los niños, puede provocar reacciones adversas como emesis. Para evitar la ingestión accidental, los blísteres deben conservarse en su embalaje exterior y guardarse en un lugar seguro. En caso de ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Gestación y lactancia:

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado ninguna evidencia de efectos teratogénicos o embriotóxicos (malformaciones o deformidades del embrión) de la doxiciclina. Sin embargo, al no haber información disponible en las especies de destino, su uso no está recomendado durante la gestación.

Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La doxiciclina no debe utilizarse simultáneamente con otros antibióticos, especialmente con bactericidas como los β -lactámicos (por ejemplo, penicilina, ampicilina). Puede producirse la aparición de resistencia cruzada a las tetraciclinas.

La semivida de la doxiciclina se reduce con la administración concomitante de barbitúricos (un tipo de sedantes y tranquilizantes), fenitoína y carbamazepina (dos tipos de medicamentos antiepilépticos).

Puede ser necesario ajustar la dosis en sujetos bajo tratamiento anticoagulante (diluyentes de la sangre), ya que las tetraciclinas deprimen la actividad plasmática de la protrombina.

Debe evitarse la administración simultánea de absorbentes orales, antiácidos (protectores para el estómago) y preparados que incluyan cationes multivalentes, ya que reducen la disponibilidad de la doxiciclina.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

Pueden producirse vómitos en perros con una dosis 5 veces superior a la recomendada. Se notificó un aumento de los niveles de ALT, GGT, ALP y bilirrubina total en perros administrando 5 veces la dosis recomendada.

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

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Pregunte a su veterinario o farmacéutico cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

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

Para completar a nivel nacional.

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Formatos:

1 x 10 comprimidos, 2 x 10 comprimidos, o 10 x 10 comprimidos

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Para obtener más información sobre este medicamento veterinario, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.