



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Ladoxyn 500 mg/g granulado para solución oral para cerdos, pollos y pavos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo del granulado para solución oral contiene:

Sustancia activa: Doxiciclina 500.0 mg
(equivalente a 580.0 mg de hiclato de doxiciclina)

Ver sección 6.1 para ver la lista completa de excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral.
Gránulos fluidos de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Cerdos (cerdos de cebo después del destete), pollos (pollos de engorde y reproductores) y pavos (pavos de engorde y reproductores).

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Cerdos: tratamiento de infecciones respiratorias clínicas causadas por *Mycoplasma hyopneumoniae* y *Pasteurella multocida* sensibles a la doxiciclina.

Pollos y pavos: tratamiento de infecciones respiratorias clínicas asociadas a *Mycoplasma gallisepticum* sensible a la doxiciclina.

4.3 Contraindicaciones

No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

No usar cuando se ha detectado resistencia a la tetraciclina en el lote debido al potencial de resistencia cruzada.

No usar en animales con disfunción hepática.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

El consumo de la medicación por los animales puede verse alterado como consecuencia de la enfermedad. En caso de consumo de agua insuficiente, los animales deberían ser tratados por vía parenteral.

4.5 Precauciones especiales de uso

i) Precauciones especiales para su uso en animales

El uso inadecuado del producto puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a la tetraciclina debido a la posibilidad de resistencias cruzadas.

Debido a la variabilidad (tiempo, geográfica) en la sensibilidad de las bacterias a la doxiciclina, es muy recomendable la toma de muestras bacteriológicas y pruebas de sensibilidad de los microorganismos de los animales enfermos de la granja.

Ha sido documentada una alta tasa de resistencia a las tetraciclinas en E. Coli aislada en pollos. Por lo tanto, el producto debe utilizarse en el tratamiento de infecciones causadas por E.Coli solo después de realizadas las pruebas de sensibilidad.

Como no se pueden erradicar los patógenos diana, la medicación debe combinarse con buenas prácticas de manipulación, como por ejemplo, una correcta higiene, ventilación adecuada y evitar la aglomeración de animales.

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

Evitar el contacto directo del medicamento con la piel, los ojos y las mucosas.

Las personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas deben evitar el contacto con el medicamento veterinario.

Llevar guantes y gafas de protección para reconstituir o administrar la solución. Lavar la piel expuesta después de la preparación. En caso de contacto accidental con los ojos lavar abundantemente con agua. No fumar, comer o beber mientras se manipula el medicamento veterinario.

En caso de ingestión accidental, consultar a un médico inmediatamente y mostrarle el prospecto o la etiqueta. La inflamación de la cara, los labios o los ojos o las dificultades respiratorias son signos graves, los cuales requieren atención médica urgente.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Como para todas las tetraciclinas, en raras ocasiones pueden aparecer reacciones alérgicas y de fotosensibilidad. Si se producen reacciones adversas sospechosas, debería interrumpirse el tratamiento.

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

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Estudios de laboratorio en ratas y conejos no han producido ninguna evidencia de efectos teratogénos, fetotóxicos ni maternotóxicos.

La seguridad del medicamento no ha sido establecida en cerdas gestantes o lactantes. No se recomienda el uso durante la gestación y la lactancia.

No usar en aves en incubación ni durante las 4 semanas anteriores a la llegada del periodo de incubación.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No administrar junto con pienso sobrecargado con cationes polivalentes tales como Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} y Fe^{3+} ya que es posible la formación de complejos de doxiciclina con estos cationes. No administrar junto con antiácidos, caolin y preparaciones de hierro ya que las tetraciclinas son antimicrobianos bacteriostáticos, ni conjuntamente con antibióticos bactericidas como los beta-lactámicos. Es aconsejable que el intervalo entre la administración de otros medicamentos que contengan cationes polivalentes sea de 1-2 horas ya que éstos limitan la absorción de tetraciclina.

La doxiciclina incrementa la acción de los anticoagulantes.

4.9 Posología y vía de administración

Administrar en el agua de bebida.

Dosificación:

En cerdos y pollos, 20.0 mg de doxiciclina por kg de peso vivo al día (equivalente a 40.0 mg de producto por kg de peso vivo), administrado en el agua de bebida durante 5 días consecutivos.

En pavos, 25 mg de doxiciclina por kg de peso vivo al día (equivalente a 50.0 mg de producto por kg de peso vivo), administrado en el agua de bebida durante 5 días consecutivos.

Administración:

En base en la dosis recomendada, y el número y peso de los animales a tratar, la cantidad diaria exacta del producto debe calcularse de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{mg producto por kg peso vivo y día} \times \text{Promedio peso vivo (kg) de los animales a tratar}}{\text{Promedio consumo diario de agua (litros/animal)}} = \text{mg de producto por litro de agua de bebida}$$

Para asegurar una dosificación correcta, se debe determinar el peso corporal con la máxima precisión. La absorción de agua medicada depende de las condiciones clínicas de los animales. Con el fin de obtener la dosis correcta, la concentración en el agua potable puede tener que ser ajustada. Las dosis necesarias se deben medir con un equipo de pesada debidamente calibrado. La cantidad diaria que se añade al agua de bebida será tal, que toda la medicación será consumida en 24 horas. El agua potable medicada debe renovarse cada 24 horas. Se recomienda preparar una pre-solución concentrada (aproximadamente 100 gr de producto por litro de agua) y diluir a concentraciones terapéuticas si fuera necesario. La máxima solubilidad del producto en agua es de 72 g/l.

De modo alternativo, la solución concentrada puede utilizarse en un dosificador de agua medicada.

Hay que asegurarse de la fácil accesibilidad de todos los animales a tratar a los dispositivos de bebida.

Al final del tratamiento, el equipo de riego debe limpiarse adecuadamente para evitar la absorción de cantidades de agua medicada en dosis subterapéuticas.

El agua medicada debe ser la única fuente de agua de bebida durante el periodo de tratamiento.

El agua medicada no debe prepararse o almacenarse en un contenedor metálico ni emplearse en equipos de bebida oxidados. La solubilidad del producto es pH dependiente y precipitará si es mezclado con una solución alcalina.

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

Durante el estudio de tolerancia en las especies de destino, no se observó ninguna reacción adversa incluso a cinco veces la dosis terapéutica administrada durante dos veces la duración recomendada en ninguna de las especies de destino.

Si ocurren reacciones tóxicas sospechosas debido a una sobredosificación extrema, la medicación deberá ser suspendida y si es necesario se deberá iniciar un tratamiento sintomático apropiado.

4.11 Tiempos de espera

Carne de cerdo: 4 días.

Carne de pollo: 5 días.

Carne de pavo: 12 días.

No está permitido su uso en aves ponedoras cuyos huevos se destinen al consumo humano.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Anti-infeccioso de uso sistémico, tetraciclinas.

Código ATCvet: QJ01AA02.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La doxiciclina es un derivado semisintético de la tetraciclina. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel ribosomal, predominantemente por la unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro. Muestra un amplio rango de actividad frente a patógenos gram-positivos y gram-negativos, aerobios y anaerobios, especialmente frente a *Pasteurella multocida* y *Mycoplasma hyopneumoniae* aislados de infecciones respiratorias de cerdos y *Mycoplasma gallisepticum* asociada a infecciones respiratorias clínicas en pollos y pavos. Los valores de CMI₉₀ de la doxiciclina frente a cepas aisladas de *Mycoplasma hyopneumoniae* en España (2001) y en Bélgica (2000-2002) fueron de 0,2 y 0,5 µg/ml, respectivamente. Los valores de CMI₉₀ para cepas aisladas de *Pasteurella multocida* en Francia y en el Reino Unido (2002-2004), y en Alemania (2004-2006) resultaron ser 2,0 µg/ml. El valor de CMI₉₀ frente a cepas aisladas de *M. gallisepticum* en Francia, Alemania y Hungría (2003-2009) fue de 0,5 µg/ml.

La tasa de resistencia de cepas aisladas de *M. hyopneumoniae*, *P. multocida* y *P. gallisepticum* a la doxiciclina es baja (0-6%). La resistencia es mayoritariamente debida a la interferencia con el transporte activo de las tetraciclinas dentro de la célula, y el incremento del flujo del interior al exterior de las células, o la protección ribosómica en la cual la síntesis de proteínas se convierte resistente a la inhibición. Básicamente hay una resistencia cruzada

completa dentro de la clase de las tetraciclinas. La doxiciclina puede ser efectiva frente a algunas cepas resistentes a las tetraciclinas convencionales debido a la protección ribosómica o a los mecanismos de la bomba de flujo del interior hacia el exterior.

De acuerdo a la regulación CLSI, los organismos distintos a los estreptococos con valores de CMI $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ son considerados sensibles, a $8 \mu\text{g/ml}$ intermedios, y con valores de CMI $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ resistentes a la doxiciclina.

5.2 Datos farmacocinéticos

En general, la doxiciclina es absorbida bastante rápida y extensamente desde el tracto gastrointestinal, ampliamente distribuida en el organismo, no metabolizada de forma significativa y excretada mayoritariamente vía heces.

Después de la administración oral a cerdos, la doxiciclina es sustancialmente absorbida desde el tracto gastrointestinal. La proporción de unión a proteínas plasmáticas es del 93%. Es ampliamente distribuido en el organismo; en el estado estacionario, el volumen de distribución (V_{ss}) es de 1.2 L/kg. La doxiciclina no es metabolizada de forma significativa y es excretada principalmente en las heces, en su mayor parte en una forma microbiológicamente inactiva. La vida media de eliminación observada es de 4 – 4.2 horas en cerdos. Las concentraciones de doxiciclina en el estadio estacionario después de la administración oral repetida de Ladoxyn 500 mg/g granulado para solución oral para cerdos pollos y pavos a la dosis de 20 mg/kg peso vivo durante 5 días estuvieron en el rango de 1.0 a 1.5 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones en las mucosas pulmonar y nasal en el estadio estacionario fueron mayores que a nivel plasmático. La relación entre la concentración tisular y plasmática fue de 1.3 para el pulmón y de 3.4 para la mucosa nasal. Las concentraciones de doxiciclina en el pulmón y en la mucosa nasal sobrepasaron la CMI_{90} del medicamento frente a los patógenos de destino respiratorios.

La farmacocinética de la doxiciclina después de la administración oral a cerdos y pavos está caracterizada por una absorción sustancial bastante rápida desde el tracto gastrointestinal, proporcionando picos de concentración plasmática entre 0.4 y 3.3 horas en pollos y 1.5 y 7.5 horas en pavos, dependiendo de la edad y la presencia de comida. El medicamento es ampliamente distribuido en el organismo con valores V_d cercanos o mayores a 1, y muestra una vida media de eliminación más corta en pollos (4.8 a 9.4 horas) que en pavos (7.9 a 10.8 horas). La proporción de unión a proteínas a concentraciones plasmáticas terapéuticas está en el rango de 70-85%. La biodisponibilidad en pollos y pavos puede variar entre 41 y 73%, y 25 y 64%, respectivamente y también dependiendo de la edad y la comida. La presencia de comida en el tracto gastrointestinal determina una biodisponibilidad inferior comparada con la obtenida en ayunas.

Después de la administración continua de Ladoxyn 500 mg/g gránulos en agua en dosis de 20 mg de doxiciclina / kg en pollos y 25 mg de doxiciclina / kg en pavos durante 5 días, las concentraciones plasmáticas promedio durante el periodo de tratamiento fueron de $1.86 \pm 0.71 \text{ g/ml}$ en pollos y de $2.24 \pm 1.02 \text{ g / ml}$ en pavos. En ambas especies aviares los análisis de PK/PD y los datos resultantes de AUC/MIC_{90} en $> 24 \text{ h}$ arrojaron valores que cumplen con los requisitos para las tetraciclinas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico (anhidro).
Lactosa monohidrato.

6.2 Incompatibilidades

La doxiciclina puede formar complejos insolubles con iones divalentes, especialmente con hierro o calcio, zinc y magnesio.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.
Periodo de validez después de abierto el envase primario: 3 meses.
Periodo de validez después de su disolución o reconstitución según las instrucciones: 24 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperaturas superiores a 25°C.
Conservar en el envase original perfectamente cerrado con objeto de protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Envase de polipropileno de 100 g con tapa de polipropileno y bolsa interior de LDPE.
Envase redondo de polipropileno de 1 kg con tapa de polipropileno y bolsa interior de LDPE.
Envase cuadrado de polipropileno de 1 kg con tapa de polipropileno y bolsa interior de LDPE.
Envase redondo de polipropileno de 5 kg con tapa de polipropileno y bolsa interior de LDPE.
Envase cuadrado de polipropileno de 5 kg con tapa de polipropileno y bolsa interior de LDPE.

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

Lavet Pharmaceuticals Ltd.
1161 Budapest
Ottó u. 14.
Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN



1787 ESP

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

24 de octubre de 2007 / 19 de agosto de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

19 de agosto de 2013

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.
Administración bajo control o supervisión del veterinario