RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1 DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

DOXICICLINA CALIER 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para pollos, pavos y porcino

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo contiene:
Sustancia activa:
Doxiciclina (como doxiciclina hiclato).....500 mg

Para la lista completa de excipientes, véase sección 6.1

3 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para administración en agua de bebida
Polvo amarillo

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Pollos (Pollos de engorde)
Porcino (cerdos de engorde)
Pavos

4.2 Indicaciones de uso, especificando especies de destino:

Pollos (pollos de engorde) y pavos: Prevención y tratamiento del Síndrome Respiratorio Crónico (C.R.D) causado por *Mycoplasma gallisepticum* sensibles a la doxiciclina.

Porcino (cerdos de engorde): prevención y tratamiento de la infección clínica respiratoria causada por cepas sensibles de *Pasteurella multocida* sensibles a la doxiciclina.

El uso del medicamento veterinario debe basarse en pruebas de susceptibilidad de las bacterias aisladas del animal. Si esto no es posible, la terapia deberá basarse en la información epidemiológica local (regional o a nivel de granja) sobre la sensibilidad de las bacterias diana.

La presencia de la enfermedad en la granja debe ser establecida antes del tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o algún excipiente.
No usar en animales con desórdenes hepáticos
No usar en animales con desórdenes renales
Véase sección 4.7

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Se debe evitar la infra-dosificación y/o un tratamiento durante un periodo insuficiente de tiempo ya que se considera que promueven el desarrollo de resistencias bacterianas.
Los animales enfermos pueden reducir su apetito y alterar el consumo de agua, si es necesario, los animales deberán ser tratados por vía parenteral.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales
Evitar la administración en equipos de bebida oxidados

Debido a la presumible variabilidad (a lo largo del tiempo, y geográfica) de la sensibilidad de la bacteria a la doxiciclina, el muestreo bacteriológico y el ensayo de susceptibilidad están recomendados.

El uso inapropiado del medicamento veterinario puede incrementar la prevalencia de una bacteria resistente a la doxiciclina y puede disminuir la efectividad del tratamiento con otras tetraciclinas debido al potencial de resistencia cruzada.

Debido a que la erradicación de patógenos puede no conseguirse, la medicación debería combinarse con unas buenas prácticas de manejo, ej. Buena higiene, ventilación adecuada, no sobre poblar las granjas.

No usar a concentraciones por debajo de 0,23 g/l en aguas de bebida con un pH mayor o igual a 7,5, para evitar la precipitación.

No añadir ácido al agua de bebida medicada.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales
En caso de alergia conocida al grupo de antibióticos de las tetraciclinas debe tenerse especial precaución cuando se manipule este medicamento veterinario o la solución medicada.

Durante la preparación y administración del agua de bebida debe evitarse el contacto con la piel y la inhalación de partículas de polvo. Llevar guantes impermeables (ej. caucho o látex) y una mascarilla antipolvo apropiada (ej: mascarilla desechable de acuerdo al Estándar Europeo EN 149) cuando se aplique el medicamento veterinario.

En caso de contacto con los ojos o la piel, lavar el área afectada con agua abundante, y si se produce irritación, acudir al médico. Lavarse las manos y la piel en contacto con el medicamento veterinario inmediatamente después de su manipulación.

En caso de que aparezcan síntomas después de la exposición, como erupción cutánea, acuda al médico y muéstrele estas advertencias. La inflamación de la cara, labios u ojos y la dificultad respiratoria son signos graves que requieren atención médica urgente.

No fumar, comer o beber mientras se manipule el medicamento veterinario.
Tomar las medidas adecuadas para evitar la diseminación de polvo durante la incorporación del medicamento veterinario en el agua. Evitar en contacto directo con la piel y los ojos cuando se manipule el medicamento veterinario para prevenir sensibilización o dermatitis de contacto.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)
En caso de producirse reacciones alérgicas y/o de fotosensibilidad, se recomienda suspender el tratamiento.
La flora intestinal puede verse afectada si el tratamiento es muy prolongado, y esto puede resultar en un desorden digestivo.
Si se sospecha de la presencia de reacciones adversas, el tratamiento debe ser interrumpido.
Informar al veterinario si las reacciones adversas observadas no son las indicadas.

4.7 Uso durante gestación y lactancia o puesta:

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, fetotóxicos ni maternotóxicos de la doxiciclina.
Sin embargo, no ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario en cerdas gestantes ni en lactación.
No utilizar este medicamento durante la gestación ni la lactancia.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No administrar conjuntamente con un pienso cargado con cationes polivalentes como el Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+} y Fe^{3+} porque se pueden formar complejos de doxiciclina con estos cationes. No administrar conjuntamente con antiácidos, caolín y preparaciones de hierro. Como las tetraciclinas son antimicrobianos bacteriostáticos, no administrar conjuntamente con antibióticos bactericidas tales como las beta-lactamasas.
Se aconseja que el intervalo entre la administración de medicamentos conteniendo cationes polivalentes sea de 1-2 horas ya que limitan la absorción de tetraciclinas.
La doxiciclina incrementa la acción de anticoagulantes.

4.9 Posología y vía de administración:

Administración en agua de bebida.

Pollos (pollos de engorde): 20 mg de doxiciclina / kg p.v. / día (equivalente a 40 mg de medicamento veterinario por kg p.v. por día) durante 3-5 días.

Pavos: 20 mg de doxiciclina / kg p.v. / día (equivalente a 40 mg de medicamento veterinario por kg p.v. por día) durante 5 días.

Porcino (cerdos de engorde): 10 mg de doxiciclina / kg p.v. / día (equivalente a 20 mg de medicamento veterinario) / kg p.v./ día durante 5 días.

En base a la dosis recomendada y al número y peso de los animales a tratar, la cantidad diaria exacta de medicamento veterinario debe ser calculada de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{…… mg medicamento veterinario / kg peso vivo / día} \times \text{peso vivo medio de los animales a tratar (kg)}}{\text{Cantidad media de agua de bebida / animal (l)}} = \text{…..mg medicamento veterinario / l de agua de bebida}$$

Para asegurar la dosificación correcta el peso vivo debe ser determinado tan precisamente como sea posible para evitar una infradosificación.

La ingesta de agua medicada depende de la condición clínica de los animales. Para obtener una correcta dosificación la concentración de doxiciclina en agua de bebida debe ser ajustada consecuentemente.

No utilizar en concentraciones por debajo de 0,23 g/l en aguas de bebida con un pH mayor o igual a 7,5, para evitar la precipitación

Los animales a tratar deben tener acceso suficiente al sistema dispensador de agua para asegurar un consumo adecuado de la misma. Esta debe ser la única fuente de agua disponible durante el periodo de tratamiento.

Debe prepararse solamente la cantidad de agua medicada necesaria para cubrir los requerimientos diarios.

Se recomienda el uso de equipos de pesada adecuadamente calibrados si se emplea parte del envase . La cantidad diaria debe ser añadida al agua potable de modo que toda la medicación se consuma en 24 horas. El agua medicada debe reponerse cada 24 horas. Se recomienda preparar una pre-solución concentrada - aproximadamente 100 g de medicamento veterinario por litro de agua de bebida- y diluirla hasta obtener la concentración terapéutica requerida. Alternativamente, la solución concentrada puede ser usada en un dosificador de agua proporcional.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario
La administración de 40 mg/kg p.v. en porcino y 80 mg/kg p.v. en pollos (en ambas especies 4 veces la dosis recomendada), durante 5 días no causó ninguna reacción adversa.

En caso de sobredosificación el tratamiento debe suspenderse y se debe establecer un tratamiento sintomático.

4.11 Tiempos de espera
Porcino:
Carne: 6 días

Pollos:
Carne: 6 días
Huevos: Su uso no está autorizado en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para el consumo humano.

Pavos:
Carne: 9 días
Huevos: Su uso no está autorizado en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para el consumo humano.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Código ATCvet: QJ01AA02. Doxiciclina.
Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico; tetraciclinas

5.1 Propiedades farmacodinámicas:
La doxiciclina es un antibacteriano bacteriostático, que actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana de las especies sensibles.

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

La doxicicilina es activa frente a *Mycoplasma spp* (pollos y pavos) y *Pasteurella multocida* (cerdos de engorde).

Se ha determinado la sensibilidad a la doxiciclina de cepas aisladas de *Pasteurella multocida* de cerdos de engorde en 2004 por medio del método de diluciones de agar: Los valores MIC_{90} encontrados se muestran en la siguiente tabla (fuente de puntos de corte: NCCLS 2000). Intervalo de concentración utilizado: 0.065 – 16 μg/ml.

NCCLS 2000	*Pasteurella multocida*
MIC_{90}	0.250
Puntos de corte	Sensible ≤ 4μg/ml

MIC_{90} de microorganimos involucrados en el complejo respiratorio porcino

Se ha determinado la sensibilidad a la doxiciclina de cepas aisladas de *Mycoplasma gallisepticum* de pavos entre 2007 - 2010 mediante el método de diluciones de agar: Los valores MIC_{90} encontrados se muestran en la siguiente tabla:

Strains	**MIC_{90} Ug/ml**
M. gallisepticum	0.5

Existen al menos dos mecanismos de resistencia a las tetraciclinas.

Un mecanismo se evidencia por la disminución de la afinidad del complejo tetraciclina – Mg^{2+} debido a mutaciones cromosómicas. Es un mecanismo de protección ribosómico, en el que la síntesis proteica es resistente a inhibición a través de una proteína citoplasmática (Prescott et al., 2000).

El mecanismo más importante de resistencia adquirida a las tetraciclinas es mediada por plásmidos, y se evidencia por un descenso en la acumulación celular de la sustancia. La base de esta disminución es una reducción del transporte activo de tetraciclinas en la célula debido a alteraciones de la membrana celular externa y eflujo incrementado (o bomba de eliminación activa) por adquisición de nuevos sistemas de transporte citoplasmáticos de membrana (Prescott et al., 2000). La alteración del sistema de transporte es inducido por proteinas codificadas en plásmidos y transposones. Debido a que el mecanismo de acción de todas las tetraciclinas tiene la misma base, cuando se presentan resistencias, normalmente existe resistencia cruzada y completa dentro de este grupo.

La resistencia a las tetraciclinas puede no ser el resultado de una terapia con tetraciclinas, sino también puede ser causada por terapias con otros antibióticos que llevan a la selección de cepas multi-resistentes incluyendo las tetraciclinas. Aunque a concentraciones mínimamente inhibitorias (MIC) tienden a ser menores para la doxiciclina que para tetraciclinas de generación más antiguas, los patógenos resistentes a una tetraciclina son generalmente también resistentes a la doxiciclina (resistencia cruzada). Tanto los tratamientos a largo plazo como tratamientos durante un tiempo insuficiente y/o con dosis subterapéuticas pueden seleccionar resistencias antimicrobianas y deben ser evitados

5.2 Datos farmacocinéticos

La doxiciclina es biodisponible después de administración oral. Cuando se administra vía oral, alcanza valores mayores del 70% en la mayoría de especies.

La alimentación puede modificar la biodisonibilidad oral de la doxiciclina. En condiciones de ayuno la biodisponibilidad es alrededor de 10 - 15 % mayor que cuando el animal está alimentado. La doxiciclina se distribuye bien a través del cuerpo ya que es altamente soluble en lípidos. Alcanza tejidos bien irrigados y los periféricos también. Se acumula en el hígado, riñón, huesos e intestino; presenta reciclaje enterohepático. En los pulmones siempre alcanza concentraciones mayores que en plasma. Las concentraciones terapéuticas han sido detectadas en humor acuoso, miocardio, tejidos reproductivos, cerebro y glándula mamaria. La unión a proteínas plasmáticas es 90-92 %.

El 40% del medicamento es metabolizado y ampliamente excretado a través de las heces (vía intestinal y biliar), principalmente como conjugados microbiológicamente inactivos.

POLLOS
Tras administración oral, la doxiciclina se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones máximas (Cmax) en una 1,5 h. La biodisponibilidad es del 75%. La absorción se reduce en presencia de alimentos en el tracto gastrointesinal, y la biodispionibilidad es de alrededor del 60 % y el tiempo en alcanzar el pico de máxima concentración se ve significativamente prolongado, (Tmax) 3.3 h.

CERDOS DE ENGORDE
En tratamiento con la dosis recomendada, la concentración máxima en sangre en estado de equilibrio estacionario ($C_{max\text{-}ss}$) fue 0,83 μg/ml (SD= 0.29), la concentración mínima en sangre en estado de equilibrio ($C_{min\text{-}ss}$) fue 0,22 (SD= 0,07) y $C_{ave\text{-}ss}$= 0,49 (SD= 0,14)
Tras administración oral de 10 mg de Doxiciclina /kg P.V. en porcino la biodisponibilidad fue 24,8 ± 4,6 %. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue 4,6 h; el aclaramiento plasmático fue 0,15 l/ h.kg y el volumen de distribución aparente fue 0,89 l/kg.

PAVOS
En tratamiento con la dosis recomendada, la concentración máxima en sangre en estado de equilibrio estacionario ($C_{max\text{-}ss}$) fue 4,12 μg/ml, la concentración mínima en sangre en estado de equilibrio ($C_{min\text{-}ss}$) fue 2,27 μg/ml y la AUC_{ss} = 241,5 μg.h/ml.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes
Ácido cítrico anhidro

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

6.3 Período de validez:
Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 3 años
Período de validez después de su incorporación en agua de bebida: 24 horas
Una vez abierto el envase primario desechar el medicamento veterinario no utilizado.

6.4 Precauciones especiales de conservación:
Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y composición del envase primario:

Bolsas de 1 Kg de capacidad cerradas por termosellado formadas por un complejo triple laminado de por polIpropileno, aluminio y polietileno de baja densidad.
Bidones conteniendo 5 bolsas de 1 kg.
Caja de cartón conteniendo 10 bolsas de 1 kg.
Bidones conteniendo 25 bolsas de 1 kg.

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:

LABORATORIOS CALIER, S.A.
C/. Barcelonés, 26 (Pla del Ramassà)
LES FRANQUESES DEL VALLES, (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

2008 ESP

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

Fecha de la primera autorización: 30 de Marzo de 2009
Fecha de la última renovación: 30 de abril de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08 de junio de 2015

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISTRIBUCIÓN Y/O USO

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