



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

C/ Campezo, 1
Edificio 8
28022 - Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

DOXICICLINA 250 mg/ml LAMONS



MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite	2017000253
Nombre, concentración y forma farmacéutica	DOXICICLINA 250 mg/ml LAMONS, solución oral
Solicitante	LAMONS, S.A. Polígono Mecanova. C/Ricard Calvet i Serra, naves 27-28 25190 Lleida – España
Sustancia activa	Hiclato de doxiciclina
Código ATCvet	QJO1AAO2
Especies de destino	Aves (pollos) y porcino (cerdos de engorde)
Indicaciones de uso	<p>AVES (pollos): Colibacilosis y Enfermedad Respiratoria Crónica producidas por cepas de <i>Esherichia coli</i> y <i>Mycoplasma gallisepticum</i> sensibles a la doxiciclina.</p> <p>PORCINO (cerdos de engorde): Infecciones respiratorias bacterianas producidas por cepas de <i>Pasteurella multocida</i> y <i>Bordetella Bronchiseptica</i> sensibles a la doxiciclina.</p>



MÓDULO 2

El resumen de características del producto o ficha técnica está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).



MÓDULO 3

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Extensión de línea según R.D. 1246/2008
Fecha del Comité de Medicamentos Veterinarios donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	4 de septiembre de 2019
Estados miembros afectados	----

1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

Para informes de evaluación públicos durante la primera autorización en un registro:

El medicamento se fabrica y controla usando ensayos y métodos validados, los cuales garantizan la consistencia del medicamento liberado en la comercialización.

Los estudios aportados muestran que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino; las reacciones leves observadas se describen en la ficha técnica.

El medicamento es seguro para el usuario, los productos alimenticios de los animales tratados y para el medio ambiente, cuando se utiliza como se recomienda. Las advertencias y precauciones correspondientes se indican en la ficha técnica.

La eficacia del medicamento se demostró de acuerdo a las afirmaciones hechas en la ficha técnica.

El análisis global beneficio/riesgo está a favor de la concesión de la autorización de comercialización.



2. ASPECTOS DE CALIDAD

A. Composición cualitativa y cuantitativa

El medicamento contiene 250,0 mg de doxiciclina base, en forma de hiclato de doxiciclina, por mililitro y como excipientes ácido láctico y propilenglicol.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por frasco o bidón de polietileno de alta densidad, cerrado mediante lámina termosellada de polietileno/aluminio/polietileno, con obturador y tapón de rosca de polipropileno.

El medicamento es una forma farmacéutica conocida, solución para administración en agua de bebida, y su desarrollo está adecuadamente descrito de acuerdo con las directrices europeas más relevantes.

B. Descripción del método de fabricación

El medicamento se ha fabricado en su totalidad de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación en un lugar de fabricación adecuadamente autorizado.

Los datos del proceso de validación del medicamento han sido presentados siguiendo las correspondientes directrices europeas.

C. Control de los Materiales de Partida

La sustancia activa es hiclato de doxiciclina, una sustancia conocida descrita en la Farmacopea Europea. La sustancia activa ha sido fabricada con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran adecuadas para el control de la calidad de la misma. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

Se han proporcionado información apropiada con respecto al cumplimiento con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de Agentes de Encefalopatía Espongiforme Animal a través de los medicamentos humanos y veterinarios.

D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

No procede.

E. Pruebas de control del producto terminado

Las especificaciones del producto terminado controlan los parámetros más importantes de la forma farmacéutica. Los ensayos en las especificaciones, y sus límites, han sido justificados y se consideran apropiados para controlar la calidad del medicamento.



La validación de los métodos analíticos se considera satisfactoria.

Se ha presentado el análisis de los lotes del lugar de fabricación, demostrando su conformidad con las especificaciones.

F. Estudios de estabilidad

Los Certificados de Idoneidad (CEP) remitidos para la sustancia activa avalan un periodo de re-análisis de 4 años en las condiciones de conservación recogidas en el CEP.

Los datos de estabilidad del producto terminado están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad del medicamento cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

La declaración de una estabilidad después de la apertura de 1 mes está basada en la demostración de la estabilidad en uso, llevada a cabo con lotes de producto terminado acondicionado en los dos formatos propuestos y analizados, cada uno de ellos, tanto a la liberación como próximos al final del período de validez.

Los datos de estabilidad presentados de agua de bebida medicada se consideran suficientes para avalar el período de validez propuesto de 24 horas.

G. Otra información

No procede.

3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

El solicitante aporta documentación que demuestra que el hiclato de doxiciclina presenta unos niveles aceptables de seguridad y eficacia para las indicaciones propuestas en las especies de destino aves (pollos) y porcino (cerdos de engorde) tras la administración a las dosis indicadas por las vías propuestas.

A Estudios de Seguridad

Dado que se puede asumir la bioequivalencia entre la nueva concentración y la autorizada, no es necesario aportar documentación sobre toxicología o farmacología.

Seguridad para el usuario

El solicitante ha presentado una evaluación de seguridad para el usuario conforme a la directriz EMA/CVMP/543/03-Rev 1.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos son adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento para los usuarios.

Evaluación del Riesgo Medioambiental

El solicitante presenta una evaluación del riesgo medioambiental en Fase I y Fase II conforme a las directrices CVMP/VICH.

Fase I

El solicitante presenta una evaluación del riesgo medioambiental en Fase I conforme a la directriz CVMP/VICH592/98-Final.

Fue necesario continuar la evaluación en Fase 2 ya que la evaluación de riesgo ambiental en Fase I mostró que la PEC en suelo PECsuelo (cerdo de engorde)=295 µg/kg suelo y PECsuelo (pollos)=886.96 µg/kg suelo) es mayor/igual a 100 µg/Kg y no existen medidas de mitigación que reduzcan el valor de PECsuelo

Fase II

La Fase II se ha llevado a cabo según las directrices EMA/CVMP/VICH/790/03-FINAL, y EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev1. Los datos presentados se consideran completos y aceptables.

Propiedades físico-químicas			
Estudio	Guia	Resultado	Observaciones
Solubilidad en agua	OECD 105	140.3 g/L at pH 2.1 95.2 g/L at pH 5 123 g/L at pH 7 101.3 mg/ml at pH 9	Para hiclato de doxiciclina



Propiedades físico-químicas			
Estudio	Guia	Resultado	Observaciones
Constante de disociación en agua pKa	OECD 112	pKa1 = 3.02 ± 0.30 pKa1 = 3.12 pKa2 = 7.97 ± 0.15 pKa3 = 9.15 ± 0.30	Para hidrato de doxiciclina
Coefficiente de partición octanol-agua log Pow	OECD 107 o 117 o 123	logD _{ow} at pH 2.7= -0.63 logD _{ow} at pH5= -0.29 logD _{ow} at pH7= -0.02 logD _{ow} at pH9=-1.51	Para hidrato de doxiciclina

Destino y comportamiento en el medio ambiente																																							
Estudio	Guia	Resultado	Observaciones																																				
Adsorción/desorción en suelo	OECD 106	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Soil texture</th> <th>pH</th> <th>Clay content (%)</th> <th>OC(%)</th> <th>Koc</th> <th>1/n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clay loam</td> <td>8.02</td> <td>22.5</td> <td>3.55</td> <td>18535</td> <td>0.568</td> </tr> <tr> <td>Loam</td> <td>4.52</td> <td>17.5</td> <td>3.35</td> <td>872478</td> <td>0.743</td> </tr> <tr> <td>Loamy sand</td> <td>5.56</td> <td>5.0</td> <td>0.85</td> <td>29412</td> <td>0.509</td> </tr> <tr> <td>Clay loam/clay</td> <td>7.52</td> <td>42.5</td> <td>0.66</td> <td>177273</td> <td>1.503</td> </tr> <tr> <td>Sand/loamy sand</td> <td>3.09</td> <td>7.5</td> <td>25.2</td> <td>138381</td> <td>0.756</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) not OC normalized</p> <p>Koc media=247216 cm³/g</p> <p>KFOCads media=165590 [μg¹-1/nx(cm³)1/n]/g</p>	Soil texture	pH	Clay content (%)	OC(%)	Koc	1/n	Clay loam	8.02	22.5	3.55	18535	0.568	Loam	4.52	17.5	3.35	872478	0.743	Loamy sand	5.56	5.0	0.85	29412	0.509	Clay loam/clay	7.52	42.5	0.66	177273	1.503	Sand/loamy sand	3.09	7.5	25.2	138381	0.756	-
Soil texture	pH	Clay content (%)	OC(%)	Koc	1/n																																		
Clay loam	8.02	22.5	3.55	18535	0.568																																		
Loam	4.52	17.5	3.35	872478	0.743																																		
Loamy sand	5.56	5.0	0.85	29412	0.509																																		
Clay loam/clay	7.52	42.5	0.66	177273	1.503																																		
Sand/loamy sand	3.09	7.5	25.2	138381	0.756																																		
Transformación aeróbica y anaeróbica en suelo	OECD 307	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Analysis/parameter</th> <th>pH</th> <th>OC (%)</th> <th>Clay (%)</th> <th>CEC (meq/100g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Soil 1</td> <td>6.05</td> <td>1.10</td> <td>15.2</td> <td>19.4</td> </tr> <tr> <td>Soil 2</td> <td>6.61</td> <td>0.57</td> <td>13.3</td> <td>17.7</td> </tr> <tr> <td>Soil 3</td> <td>7.25</td> <td>1.27</td> <td>8.5</td> <td>14.7</td> </tr> <tr> <td>Soil 4</td> <td>6.10</td> <td>0.78</td> <td>7.8</td> <td>15.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>DT50 media a 20°C de 25,6 ±12,8 días</p> <p>Productos de transformación >10%: sin información</p> <p>% residuos no extraíbles (NER): sin información</p>	Analysis/parameter	pH	OC (%)	Clay (%)	CEC (meq/100g)	Soil 1	6.05	1.10	15.2	19.4	Soil 2	6.61	0.57	13.3	17.7	Soil 3	7.25	1.27	8.5	14.7	Soil 4	6.10	0.78	7.8	15.1	-											
Analysis/parameter	pH	OC (%)	Clay (%)	CEC (meq/100g)																																			
Soil 1	6.05	1.10	15.2	19.4																																			
Soil 2	6.61	0.57	13.3	17.7																																			
Soil 3	7.25	1.27	8.5	14.7																																			
Soil 4	6.10	0.78	7.8	15.1																																			
Transformación en		Sin información	-																																				



Destino y comportamiento en el medio ambiente			
estiercol (especies)			

Estudios de efectos (datos en hiclato de doxiciclina)						
Estudio	Guía	Parámetro toxicológico	Resultado	Unidades	Observaciones	
Inhibición del crecimiento de Algas y/o cianobacterias <i>Anabaena flos aquae</i>	OECD 201	ErC ₅₀	107.98	µg/l	-	
Inmovilización de <i>Daphnia</i> sp.	OECD 202	EC ₅₀	72.76	mg/l	48h	
Toxicidad aguda Peces <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	LC ₅₀	LC50 (96h) 96.7 (75.4 – 124.0) mg/L	µg/l	-	
Microorganismos del suelo: Ensayo de transformación de nitrógeno (28 días)	OECD 216	% efecto	menor al umbral		Valor umbral: 25% de desviación del control	
Peces, primeras fases de vida <Especies>	OECD 210	EC ₁₀ o NOEC	-	µg/l	Tier B	
Crecimiento de plantas terrestres	OECD 208	EC ₅₀	especies		6 especies: (incluir los nombres)	
			endpoint			
			EC50			
			Dicot			
			<i>B.napus</i>	emerg		>50.96
			<i>P. sativum</i>	emerg		>50.96
			<i>H. annuus</i>	emerg		>50.96
			<i>S. oleracea</i>	emerg		40.36
			<i>C. sativus</i>	emerg		>50.96
Monoc						
<i>Z. mays</i>	emerg	>50.96				



			<i>A. cepa</i>	emerg	>50.96		
			<i>A. sativa</i>	emerg	>50.96		
Crecimiento de plantas terrestres	OECD 208	EC ₁₀ o NOEC	especies	endpoint	NOEC	µg/kg	Tier B 6 especies: (incluir los nombres)
			Dicot				
			<i>B. napus</i>	Fresh w.	50.96		
			<i>P. sativum</i>	Fresh w	50.96		
			<i>H. annuus</i>	Fresh w	33.98		
			<i>S. oleracea</i>	Fresh w	22.65		
			<i>C. sativus</i>	Fresh w	50.96		
			Monoc				
			<i>Z. mays</i>	Fresh w	50.96		
			<i>A. cepa</i>	Fresh w	33.98		
			<i>A. sativa</i>	Fresh w	50.96		
Reproducción en lombriz / <i>Enchytraeidae</i>	OECD 220/222	EC ₁₀ o NOEC	1000			mg/kg	-

Caracterización del riesgo

La concentración esperada en el medioambiente (PEC) para cada compartimento se calculó de acuerdo con las guías de evaluación de impacto medioambiental de medicamentos veterinarios (Fase I – CVMP/VICH/392/98-FINAL y Fase II – CVMP/VICH/790/03-FINAL) así como con la guía de apoyo a las guías VICH GL6 y GL8 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Teniendo en cuenta los factores de seguridad (AF) indicados en las guías mencionadas, se calcularon las concentraciones previstas de no efecto (PNEC) y se compararon con los valores de PEC. Los cocientes de riesgo (RQ) obtenidos en cada compartimento ambiental fueron los siguientes:

Compartimento	PNEC	PEC	RQ
Aguas superficiales	1.0798	0.0149 (µg/l)	0.0138
Aguas subterráneas		0.044 (µg/l)	<0.1 µg/L (sin riesgo)
Microorganismos del suelo: Transformación de nitrógeno en suelo	<25% diferencia en la transformación de nitrógeno	NA	NA
Suelo	2667	886.96 (µg/kg)	0.33
Estiércol	-	-	-

La caracterización del riesgo resultó en valores de RQ por debajo de 1 para aguas superficiales, aguas profundas, y suelo, indicando que el producto no supone un riesgo para estos compartimentos cuando se utiliza acorde a la ficha técnica

Evaluación de sustancias PBT

Evaluación de sustancias PBT			
Parámetro	Resultado		Conclusion
Bioacumulación	BCF	-	no B
Persistencia	DT ₅₀ , compartimento, 12 °C	79.5 d (extrapolación Arrhenius con peor caso de DT50 a 20°C)	no P
Toxicidad	NOEC o CMR	-	no T
Conclusión-PBT:	El medicamento no se considera ni PBT ni vPvB		

B Estudio de los residuos

Estudios de residuos

No se han realizado estudios de residuos porque se ha demostrado que se puede asumir la bioequivalencia entre la nueva concentración y la ya autorizada, de modo que se pueden asumir los mismos tiempos de espera.

LMRs

Según el Reglamento 37/2010 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación se han establecido los siguientes LMRs para el hclato de doxiciclina y los excipientes que forman parte del medicamento:

Sustancia activa	Especie animal	LMR	Tejidos diana	Otras disposiciones
Doxiciclina	Bovinos	100 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg	Músculo Hígado Riñón	No debe utilizarse en animales que producen leche para consumo humano.
	Porcinos y aves de corral	100 µg/kg 300 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg	Músculo Piel/ grasa Hígado Riñón	No debe utilizarse en animales que producen huevos para consumo humano.



Ácido láctico	Todas las especies destinadas a la producción de alimentos	No se exige LMR	No procede	Nada
Propilenglicol	Todas las especies destinadas a la producción de alimentos	No se exige LMR	No procede	Nada

Tiempos de espera

La información suministrada justifica el establecimiento de los siguientes tiempos de espera:

Porcino: Carne: 6 días.

Pollos: Carne: 5 días

No utilizar en aves que produzcan o que vayan a producir huevos destinados para el consumo humano. No usar en las 4 semanas anteriores al comienzo del periodo de puesta.



4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

A Estudios preclínicos

Farmacología

El solicitante ha presentado información que muestra que la bioequivalencia entre las dos concentraciones puede asumirse.

Tolerancia en las especies de destino

Dado que las dos formulaciones van disueltas en agua de bebida y la concentración final es la misma, se asume que la tolerancia de ambas formulaciones es equivalente.

En los textos informativos del medicamento se recogen adecuadamente las posibles reacciones adversas y su incidencia.

Aparición de resistencia

La bibliografía / información presentada sugiere que los riesgos de aparición de resistencias serán los mismos que para la formulación de referencia.

En los textos informativos se han incluido las advertencias y precauciones pertinentes.

B Estudios clínicos

Puesto que puede asumirse la bioequivalencia entre ambas concentraciones, no es necesario presentar estudios clínicos.



5. CONCLUSIÓN GLOBAL Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La información presentada en el expediente demuestra que cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con el Resumen de Características del Producto o Ficha Técnica, el perfil beneficio-riesgo para las especies de destino es favorable y la calidad y seguridad del medicamento para el ser humano y el medio ambiente es aceptable.



MÓDULO 4

EVALUACIONES DESPUÉS DE LA AUTORIZACIÓN

La ficha técnica y el prospecto pueden ser actualizados para incluir nueva información sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario. La ficha técnica actualizada está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es/).

Esta sección contiene información sobre cambios significativos que han sido hechos después de la autorización los cuales son importantes para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.

Ninguna.