



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO VETERINARIO

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

C/ Campezo, 1
Edificio 8
28022 - Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PUBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

CENDOX 500 mg/g

CORREO ELECTRÓNICO

smuvaem@aemps.es
F-DMV-09-05

Página 1 de 13

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 54 01
FAX: 91 822 54 43

MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite	2010000307
Nombre, concentración y forma farmacéutica	CENDOX 500 mg/g, polvo para administración en agua de bebida o en leche
Solicitante	CENAVISA, S.L. Camí Predra Estela, s/n – 43205 Reus (España)
Sustancia activa	Hiclato de doxiciclina
Código ATCvet	QJ01AA02. Antibacterianos para uso sistémico. Tetraciclinas.
Especies de destino	Aves (pollos de engorde), bovino (terneros prerrumiantes) y porcino (cerdos de engorde)
Indicaciones de uso	Para tratar las infecciones causadas por las siguientes bacterias sensibles a la doxiciclina: <u>Cerdos de engorde:</u> Tratamiento de procesos infecciosos incluidos dentro del complejo respiratorio porcino, causados por microorganismos sensibles a la doxiciclina tales como <i>Pasteurella multocida</i> y <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>. <u>Pollos de engorde:</u> para tratar colibacilosis y el Síndrome Respiratorio Crónico, causadas por <i>Escherichia coli</i> y <i>Mycoplasma gallisepticum</i>, respectivamente. <u>Terneros prerrumiantes:</u> infecciones del tracto respiratorio causadas por especies sensibles como son <i>Pasteurella multocida</i> y <i>Mannheimia haemolytica</i>. Ante cualquier proceso infeccioso es recomendable la confirmación bacteriológica del diagnóstico y la realización de una prueba de sensibilidad de la bacteria causante del proceso.



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	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 7.6. del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente
Fecha del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	2 de marzo de 2011
Fecha de la autorización del medicamento de referencia autorizado en España (solamente genéricos)	---
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.

Se ha mostrado que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino; las reacciones leves observadas se indican 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 apropiadas y precauciones 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 500 mg de doxiciclina (hiclato) y ácido cítrico anhidro.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por bolsas metalizadas formadas por tres capas, la más externa es polipropileno extrusionado, aluminio la intermedia y polietileno de baja densidad la capa interna.

Las características de los envases y los controles realizados se han presentado y están de acuerdo con la normativa vigente.

La elección de la formulación ha sido justificada.

El medicamento es una forma farmacéutica conocida 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.

La documentación relacionada se presenta según CEP.

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 de fabricación en el lugar de fabricación, demostrando su conformidad con las especificaciones.

F. Estudios de estabilidad

Los datos de estabilidad de la sustancia activa están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad de la sustancia activa cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

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.

Basado en los estudios de estabilidad se demuestra un periodo de validez del medicamento reconstituido en agua de 12 horas y en leche de 60 minutos.

G. Otra información

No procede.

3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

Como se trata de una solicitud de un medicamento híbrido de acuerdo con el artículo 7.6 del RD 1246/2008, y la bioequivalencia con los medicamentos de referencia ha sido demostrada, los resultados de las pruebas de inocuidad y del estudio de residuos no son requeridos.

Los aspectos de seguridad de este medicamento son idénticos a los medicamentos de referencia.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son las mismas que las de los medicamentos de referencia y están adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento a los usuarios, al medio ambiente y a los consumidores.

A Estudios de Seguridad

Estudios farmacológicos

El solicitante no presenta los resultados de las pruebas farmacológicas al presentarse la solicitud de acuerdo con el artículo 7.6 del Real Decreto 1246/2008 y quedar demostrada la bioequivalencia con los medicamentos de referencia.

Estudios toxicológicos

El solicitante no presenta los resultados de las pruebas toxicológicas al presentarse la solicitud de acuerdo con el artículo 7.6 del Real Decreto 1246/2008 y quedar demostrada la bioequivalencia con los medicamentos de referencia.

Seguridad para el usuario

El solicitante no presenta la evaluación de la seguridad para el usuario al presentarse la solicitud de acuerdo con el artículo 7.6 del Real Decreto 1246/2008 y quedar demostrada la bioequivalencia con los medicamentos de referencia.

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

Ecotoxicidad

El solicitante ha realizado una evaluación de riesgo medioambiental en fase I y fase II conforme a las directrices en vigor, la cual mostró que el uso del medicamento no supone un riesgo inaceptable para el medio ambiente.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la seguridad al medioambiente cuando el medicamento se usa tal como se indica.

B Estudio de los residuos

Estudios de residuos

No se presentan estudios de residuos por tratarse de una solicitud de un híbrido y considerarse bioequivalente con los medicamentos de referencia.

LMRs

La sustancia activa doxiciclina tiene fijados los siguientes LMRs acorde al Reglamento 37/2010 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación:

Sustancia farmacológicamente activa	Residuo marcador	Especies animales	LMRs	Tejidos diana	Otras disposiciones	Principal categoría terapéutica
Doxiciclina	Doxiciclina	Aves	100 µg/kg	Músculo	No administrar a animales que producen HUEVOS para consumo humano	ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Aves	300 µg/kg	Piel+Grasa	No administrar a animales que producen HUEVOS para consumo humano	ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Aves	300 µg/kg	Hígado	No administrar a animales que producen HUEVOS para consumo humano	ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Aves	600 µg/kg	Riñón	No administrar a animales que producen HUEVOS para consumo humano	ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Bovinos	100 µg/kg	Músculo	No administrar a animales que producen LECHE para consumo humano	ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Bovinos	300 µg/kg	Hígado	No administrar a animales que producen LECHE para consumo humano	ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Bovinos	600 µg/kg	Riñón	No administrar a animales que producen LECHE para consumo humano	ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Porcinos	100 µg/kg	Músculo		ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Porcinos	300 µg/kg	Piel+Grasa		ANTIINFECCIOSOS
Doxiciclina	Doxiciclina	Porcinos	300	Hígado		ANTIINFECCIOSOS



Doxiciclina	Doxiciclina	Porcinos	$\mu\text{g/kg}$ 600 $\mu\text{g/kg}$	Riñón		ANTIINFECCIOSOS
--------------------	-------------	----------	---	-------	--	-----------------

Tiempos de espera

Se proponen los mismos tiempos de espera que los autorizados para los medicamentos de referencia, ya que la bioequivalencia entre ellos ha quedado demostrada.

Carne: Terneros prerrumiantes: 7 días.
 Pollos de engorde: 7 días.
 Cerdos de engorde: 2 días.

Su uso no está autorizado en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para el consumo humano.

4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

Como se trata de una solicitud de un medicamento híbrido de acuerdo con el artículo 7.6 del RD 1246/2008, y la bioequivalencia con los medicamentos de referencia ha sido demostrada, los estudios de eficacia no son necesarios.

Las afirmaciones de eficacia para este medicamento son equivalentes a las de los medicamentos de referencia.

A Estudios preclínicos

Farmacología

El solicitante ha presentado estudios bibliográficos que determinan los valores de CMI de los microorganismos que figuran en las indicaciones del medicamento. Los resultados de los estudios permiten concluir que la sensibilidad a la doxiciclina de los microorganismos propuestos en las indicaciones resulta adecuada.

Tolerancia en las especies de destino

El solicitante no presenta los resultados de las pruebas de tolerancia al presentarse la solicitud de acuerdo con el artículo 7.6 del Real Decreto 1246/2008 y quedar demostrada la bioequivalencia con los medicamentos de referencia.

Aparición de resistencia

La bibliografía presentada sugiere que, aunque las tetraciclinas son agentes terapéuticos importantes de amplio uso en medicina veterinaria, la eficacia de las mismas ha ido disminuyendo debido al desarrollo de resistencia por parte de numerosos microorganismos patógenos, como consecuencia de su uso indiscriminado.

Existen al menos dos mecanismos de desarrollo de resistencias a las tetraciclinas. El más importante se debe a la disminución de la acumulación celular del fármaco. La alteración en el sistema de transporte es producida por proteínas inducibles que están codificadas en plásmidos y transposones. El otro mecanismo se evidencia por una disminución de la afinidad del ribosoma por el complejo tetraciclina-Mg²⁺ a causa de mutaciones en el cromosoma.

Adecuadas advertencias y precauciones aparecen en los textos informativos.

B Estudios clínicos

El solicitante no presenta los resultados de estudios clínicos al presentarse la solicitud de acuerdo con el artículo 7.6 del Real Decreto 1246/2008 y quedar demostrada la bioequivalencia con los medicamentos de referencia.

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 humanos 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.

Cambios de Calidad

Resumen del cambio	Sección actualizada en el Módulo 3	Fecha de resolución
Tipo IB: B.II.b.1.e - Adición de "S.P. Veterinaria, S.A., Ctra. Reus-Vinyols, Km 4,1- 43330 Riudoms, Tarragona, ESPAÑA" como sitio alternativo responsable de la fabricación del producto terminado. (nº de procedimiento 2018/2283 ESP/IB/0007/G) que cuenta con ASMF.	2B	13/02/2018
Tipo IB: B.II.e.5.a.2 – Adición de dos formatos fuera de los límites de los tamaños de envases aprobados actualmente, se incluyen "Bolsa de 200g" y "Bolsa de 1Kg"(nº de procedimiento 2018/2283 ESP/IB/0010/G) que cuenta con ASMF.	2C	13/02/2018
Tipo IA in: B.II.b.1.b – Adición de "S.P. Veterinaria, S.A." como lugar para el acondicionamiento primario. (nº de procedimiento 2018/2283 ESP/IA/0006/G) que cuenta con ASMF.	2C	13/02/2018
Tipo IA: B.II.b.2.a – Adición de "S.P. Veterinaria, S.A." como lugar del control de los lotes. (nº de procedimiento 2018/2283ESP/IA/0008/G) que cuenta con ASMF.	2B	13/02/2018
Tipo IA: B.II.b.4.a – Incremento del tamaño de lote del producto terminado, pasando de "500 Kg a "1500 Kg", solo para el nuevo fabricante. (nº de	2B	13/02/2018



procedimiento 2018/2283/IA/0009/G) que cuenta con ASMF		
Tipo IB: B.II.f.1.b.1 – Extensión del período de validez del producto terminado envasado para su venta, pasando de “2 años” a “3 años”. (nº de procedimiento 2019/2283ESP/IB/0017/G).	2F	08/02/2019
Tipo IA: B.II.b.2.a – Adición de “Laboratorios Iteve, S.A. Prolongación Camino Sant Jaime s/n, 12550 Almazora (Castellón)”, como lugar en el que se realiza el control de los lotes. (nº de procedimiento 2019/2283 ESP/IA/0016/G).	2B	08/02/2019