

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC)

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO VETERINARIO

#### LHIFLOXACINA PLUS B

Solución Oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA-CUANTITATIVA

Composición para 1 ml

#### Principio activo:

Enrofloxacin	100 mg
Bromhexina Clorhidrato	1,50 mg

#### Excipientes c.s.p.

Para una lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Oral

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Especies destino

Bovinos, Porcinos y Aves.

#### 4.2. Indicaciones de uso especificando las especies destino

Esta indicado en el tratamiento y control de procesos infecciosos del aparato respiratorio que se desarrollan con moco y secreciones que impiden la respiración, infecciones del tracto gastrointestinal, genitourinarias y piel. Además está indicado como coadyuvante en el tratamiento de neumonía, enfermedades respiratorias crónicas, bronquitis infecciosa, laringotraqueitis, sinusitis y en aquellos procesos que requieren la acción de un mucolítico expectorante.

#### 4.3. Contraindicaciones

**Enrofloxacin** a niveles correspondientes a los usados en terapéutica causa una inhibición de las enzimas hepáticas P450IA1 y IA2. Por ello deben tomarse precauciones cuando se administra en forma conjunta con drogas que utilizan este sistema enzimático, tales como fenacetina, fenotiazinas y warfarina. Por otra parte, la enrofloxacin incrementa el contenido y estimula la actividad de la P450IIB, pero en forma leve a niveles terapéuticos, de modo que no debería afectar el metabolismo de otros compuestos metabolizados por la P450IIB, tales como el fenobarbital. Se ha encontrado que la enrofloxacin en dosis terapéuticas inhibe las monooxigenasas microsomales (citocromo P-450) en el hígado de pollos. Se ha informado un

incremento en la frecuencia e intensidad de los ataques en perros epilépticos bajo tratamiento con fenobarbital cuando se le administró enrofloxacin.

**4.4. Precauciones especiales para cada especie destino.**

No precisa.

**4.5. Precauciones especiales para su uso**

No precisa.

**Precauciones especiales para su uso en animales**

No precisa.

**Precauciones especiales a ser tomadas por la persona que administra el medicamento**

Evitar el contacto directo del producto con la piel o mucosas.

Mantener fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

Utilizar guantes al momento de su aplicación.

**4.6. Efectos secundarios (frecuencia y gravedad)**

No se han descrito.

**4.7. Uso durante el embarazo y lactación**

La Enrofloxacin a la dosis de 50 mg/kg administrada a ratas de laboratorio por varias generaciones no se visualizó efectos tóxicos en embriones ó fetos, como tampoco toxicidad materna. Con dosis de 875 mg/kg no se observaron efectos teratogénicos en animales de laboratorio. No afecta la fertilidad de los progenitores. No se han observado efectos sobre el rendimiento reproductivo. European Medicines Agency (EMA).

**4.8. Interacciones con otros medicamentos u otras formas de interacción**

No se han descrito.

**4.9. Cantidad a ser administrada y vía de administración**

Aves: aplicar 0,10 mL por kg de peso vivo, que se consigue con la administración de 0.5 litros por 1,000 litros de agua de bebida.

Bovinos y cerdos: 0.5 - 1.0 ml por kg de peso vivo cada día, durante 3 días, a excepción de la salmonelosis que deben tratarse durante 5 días.

**4.10. Sobredosis (síntomas, procedimientos y antídotos)**

**ENROFLOXACINA**

Se han informado efectos tóxicos de las quinolonas sobre los sistemas nervioso, cardiovascular y gastrointestinal del hombre y de los animales, así como condrotoxicidad, toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo, genotoxicidad, carcinogénesis y fototoxicidad.

La enrofloxacin es muy irritante cuando se administra por la vía intramuscular, ocasionando un marcado aumento de la creatinquinasa en suero e inflamación y dolor

en el sitio de inyección en algunos casos. (J.L. Otero, N. Mestorino, J.O. Errecalde. 2000)

### **BROMHEXINA**

Estudios de toxicidad de bromhexina han reportado extensas mortalidades en los animales que recibieron 2000 mg / kg de peso corporal / día, signos clínicos de toxicidad incluyen sedación, episodios convulsivos cortos, epistaxis, aumento de la profundidad respiratoria con aumento de la frecuencia.

Bromhexina ejerce un efecto de citotoxicidad no específica en los leucocitos e inhibe la fagocitosis en 10 µg/mL in vitro. (EMEA/MRL/503/98-FINAL)

#### **4.11. Período de retiro**

No sacrificar a los animales para consumo humano, hasta transcurridos 11 días desde el último tratamiento

No usar en animales para producción de huevos o leche para consumo humano.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo fármaco terapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, expectorante

Código ATCvet y grupo terapéutico: QJ01MA90, QR05CB02

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

##### **FARMACODINAMIA**

**La enrofloxacin** es una fluorquinolona derivada del ácido nalidíxico, y como todos los compuestos genéricamente llamados quinolonas tiene un núcleo químico básico denominado “dihidroquinolina” o anillo 4-quinolónico. La sustitución con fluor en la posición 6 (dando origen así a las fluorquinolonas) fue el cambio que representó un salto cualitativo en el desarrollo de estos compuestos. Presenta acción bactericida, tal como ha sido comprobado por SCHEER, M. (1987). El autor, determina la reducción de la capacidad para formar colonias por parte de diversos patógenos, bajo la influencia de la enrofloxacin frente al tiempo. La droga, después de 60 minutos de acción, inactiva en un 99% a organismos creciendo logarítmicamente en caldo de cultivo. El ensayo fue efectuado con *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus* (95% de inhibición).

(EMEA/MRL/388/98-FINAL)

**La bromhexina** es una bencilamina con propiedades expectorante, se puede usar solo o en combinación con antimicrobianos, para el tratamiento de enfermedades respiratorias donde no se ve afectada la depuración muciliar y la producción de mucosidad viscosa. Esta indicado su uso para terneros, cerdos y aves. (EMEA/MRL/503/98-FINAL)

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

##### **ENROFLOXACINA**

El principal mecanismo de acción de las quinolonas es la inhibición de la DNA girasa, una enzima bacteriana involucrada en la mayoría de los procesos biológicos que comprometen al DNA, tales como la transcripción, recombinación, replicación y

reparación del mismo. La DNA girasa es una Topoisomerasa tipo II, y es la única de su tipo capaz de introducir un superenrollamiento helicoidal negativo dentro de la molécula de DNA, desempeñando un rol crítico en el mantenimiento de la densidad genómica superhelicoidal. Las quinolonas inhiben, además, a la Topoisomerasa IV, otra topoisomerasa tipo II esencial en la segregación cromosómica de las células procariotas. Recientes investigaciones han sugerido que en los organismos Gram positivos es esta enzima la principal diana para algunas quinolonas. En algunas especies de bacterias, tales como *E. coli*, la diana principal es la DNA-girasa mientras que en otras, como *S. aureus*, lo es la Topoisomerasa IV. Considerando que estas enzimas tienen funciones algo distintas, es probable que las bacterias difieran en sus respuestas a las quinolonas de acuerdo a cuál sea la diana principal. (J.L. Otero, N. Mestorino, J.O. Errecalde. 2000)

## **FARMACOCINETICA**

### **ENROFLOXACINA**

En animales las fluorquinolonas tienen muy buena biodisponibilidad por vía oral en todas las especies animales, a excepción de los rumiantes, Vancutsem y col. informaron que el tiempo de aparición del pico de concentración plasmática (Tmax) de enrofloxacin administrada en forma oral a caballos, perros, pavos, pollos y terneros fue de 0,5; 0,9; 1,4; 2,5 y 5,4 horas, respectivamente.

Es considerable la absorción cuando se administra enrofloxacin por vía oral a pollos, con una biodisponibilidad cercana al 60 %.

La absorción oral de enrofloxacin en bovinos es pobre (aproximadamente del 10 %). Aunque los terneros pre rumiantes presentan las mismas pautas de absorción oral que las especies monogástricas se prefiere en ellos la vía parenteral. Si es necesaria la vía oral debe considerarse que los minerales presentes en los sustitutos lácteos pueden producir la quelación del antimicrobiano. Por otra parte, se ha reportado una reducción temporaria de la densidad, viabilidad y actividad de los protozoos del rumen, con cierta depresión del metabolismo ruminal, luego de la administración oral de enrofloxacin.

La biodisponibilidad de la droga es alta tanto en cerdos sometidos a ayuno como en los que reciben alimentos en el momento de la administración. Siempre que el consumo de alimentos no se encuentre afectado, la medicación con enrofloxacin en la ración provee, dentro de las 2 a 4 horas, concentraciones séricas y tisulares por encima de la CIM para muchos patógenos importantes en estos animales. Una dosis oral de 10 mg/kg asegura concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces durante 24 horas contra los patógenos más frecuentes en esta especie. La administración intramuscular permite una rápida absorción, con una biodisponibilidad mayor al 90 %.

En la mayoría de las especies animales el volumen de distribución de las fluorquinolonas es grande, siendo mucho mayor que el alcanzado por los betalactámicos y aminoglucósidos. Se alcanzan altas concentraciones en saliva y secreción nasal; en mucosa, epitelio y secreción bronquial, así como en el hígado y en el tracto urinario. Penetran bien en el tejido pulmonar, fluido de revestimiento y macrófagos alveolares,

resultando en concentraciones mayores a las séricas. Varias quinolonas (incluyendo a la enrofloxacin) llegan con rapidez a la glándula mamaria,

Los estudios farmacocinéticos en bovinos demostraron que la enrofloxacin es rápida y ampliamente distribuida en todo el organismo, con una excelente disponibilidad sistémica y una tasa de eliminación relativamente baja. La concentración plasmática media excede por mucho las CIM para los microorganismos patógenos más frecuentemente aislados en esta especie.

En cerdos la droga es bien distribuida y completamente disponible luego de la inyección i.m., con una eliminación bastante lenta. Se encontraron niveles altos de enrofloxacin en mucosa nasal, septo nasal, pulmones, tejido linfático, músculo, hígado y pared intestinal. (J.L. Otero, N. Mestorino, J.O. Errecalde. 2000).

#### **BROMHEXINA**

Después de la administración oral a conejillos de india, perros y babuinos, fue rápidamente absorbida ( $t_{max}$ : 0.5 a 2 horas), en ratas la adsorción por vía oral fue menor ( $t_{max}$ : 6 a 8 horas), y es distribuida por todo el organismo. (EMEA/MRL/503/98-FINAL)

#### **EXCRECIÓN:**

##### **ENROFLOXACINA**

Las fluorquinolonas son eliminadas del organismo principalmente por metabolismo hepático y excreción renal. Por lo general son parcialmente metabolizadas en el hígado, y excretadas en bilis y orina a altas concentraciones de droga activa (droga inalterada o metabolito activo). Las rutas metabólicas comunes de estos agentes son la dealquilación, glucuronización, oxidación, sulfoxidación, acetilación y ruptura del anillo piperazínico. En animales la excreción renal es variable, aunque ocurre filtración glomerular para la fracción no ligada, y también secreción tubular activa. La filtración glomerular y la secreción tubular permiten alcanzar altas concentraciones urinarias. El proceso de secreción tubular es sensible al probenecid, y la excreción urinaria disminuye en el fallo renal. El porcentaje de eliminación a través de la bilis varía entre las especies.

La enrofloxacin se metaboliza parcialmente a ciprofloxacin, la cual es responsable de una considerable parte de la actividad antimicrobiana. El metabolismo se lleva a cabo en el hígado, y posiblemente en otros sitios como la ubre o los macrófagos. El efecto de primer paso hepático es bajo, aproximadamente del 7 %. Las concentraciones plasmáticas del metabolito con respecto a la droga madre (AUC concentración - tiempo) son de 35-55 % en ovejas, 29 % en vacas y 25 % en terneros. (J.L. Otero, N. Mestorino, J.O. Errecalde. 2000).

##### **BROMHEXINA**

La bromhexina se metaboliza casi completamente a metabolitos hidroxilados y ácido dibromoantranílico. El patrón de excreción varía entre especies, en ratones, conejos, conejillo de indias, babuinos y humanos la excreción se ve marcada predominantemente por vía urinaria. (EMEA/MRL/503/98-FINAL)

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Listado de excipientes**

Propilenglicol  
Ácido Acético Glacial  
Agua desmineralizada

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Período de validez**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento**

Conservar en lugar fresco, seco y protegido de la luz a una temperatura entre 15 °C y 30 °C. Cualquier producto no usado o material de desecho debe ser desechado de acuerdo a las reglamentaciones nacionales. Mantener fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

### **6.5. Naturaleza y composición de los empaques.**

Frascos plásticos con capacidad para 100ml, 500ml, 1L, 5L, con etiquetas autoadhesivas impresas con la información técnica.

### **6.6. Precauciones especiales para la disposición final de fármacos no utilizados o materiales de desecho derivados del uso de estos productos.**

Cualquier fármaco no utilizado o productos de desecho derivados del uso de este producto medicinal deben ser eliminados de acuerdo a las reglamentaciones locales. Nunca dejar envases vacíos cerca de viviendas, fuentes de agua o animales. Evite contaminar el agua superficial y los sistemas de drenaje.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LIVISTO, S.A. de C.V.

Carretera al Puerto de La Libertad Km. 20, Zaragoza, La Libertad, El Salvador. C.A.

## **8. NÚMERO DE REGISTRO**

El Salvador: VE2007053599

## **9. FECHA DE LA PRIMER AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Última renovación de la autorización: mayo - 2017

## **10. LUGAR DE FABRICACION**

LIVISTO, S.A. de C.V.

Carretera al Puerto de La Libertad Km. 20, Zaragoza, La Libertad, El Salvador. C.A.