

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

BOFLOX 100 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Sustancia activa:

Marbofloxacino 100 mg

Excipientes:

Edetato de sodio 0,10 mg

Monioglicerol 1 mg

Metacresol 2 mg

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente de color amarillo verdoso a amarillo parduzco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Bovino y porcino (cerdas adultas).

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

En bovino:

- Tratamiento de infecciones respiratorias causadas por cepas de *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis* y *Pasteurella multocida* sensibles a marbofloxacino.
- Tratamiento de mastitis aguda causada por cepas de *Escherichia coli* sensibles a marbofloxacino, durante el período de lactancia.

En porcino:

- Tratamiento del Síndrome de Disgalaxia Postparto, SDP (Síndrome Metritis Mastitis Agalaxia), causado por cepas bacterianas sensibles a marbofloxacino.

4.3 Contraindicaciones

No usar en casos de resistencia a otras fluoroquinolonas (resistencia cruzada).

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras quinolonas o a algún excipiente.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Los datos de eficacia demostraron que el medicamento veterinario posee una eficacia insuficiente para el tratamiento de formas agudas de mastitis causadas por bacterias Gram-positivas.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

Cuando se use este medicamento veterinario se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales y locales sobre el uso de antimicrobianos.

El uso de fluoroquinolonas se debe reservar para el tratamiento de aquellos casos clínicos que hayan respondido o se espera que respondan pobremente, a otras clases de antimicrobianos.

Siempre que sea posible, las fluoroquinolonas sólo deben ser usadas después de realizar un test de sensibilidad.

El uso del medicamento veterinario en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a las fluoroquinolonas y disminuir la eficacia del tratamiento con otras quinolonas debido a la potencial resistencia cruzada.

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

Las personas con hipersensibilidad conocida a las (fluoro)quinolonas deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

Se deben tomar precauciones para evitar la autoinyección accidental; la autoinyección accidental podría producir una leve irritación.

En caso de autoinyección accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrela el prospecto o la etiqueta.

En caso de contacto con la piel o con los ojos, aclarar con abundante agua.

Lavarse las manos después de su uso.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En muy raras ocasiones, la administración intramuscular o subcutánea puede ocasionar lesiones inflamatorias transitorias en el lugar de inyección que carecen de relevancia clínica.

En muy raras ocasiones, la administración por vía intramuscular puede ocasionar reacciones locales transitorias como dolor e hinchazón en el lugar de inyección y lesiones inflamatorias que pueden persistir durante al menos 12 días después de administrar la inyección.

Sin embargo, en bovino, se ha demostrado que la administración por vía subcutánea se tolera localmente mejor que la vía intramuscular. Por tanto, se recomienda usar la vía subcutánea en bovinos pesados.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas durante un tratamiento).
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados).
- - Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados).
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados).
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados)

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, tóxicos para el feto o tóxicos para la madre.

La seguridad del medicamento veterinario a dosis de 2 mg/kg de peso vivo ha quedado demostrada en vacas gestantes o en terneros y lechones lactantes cuando se usa en vacas y cerdas adultas. Puede utilizarse durante la gestación y lactancia.

No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario a dosis de 8 mg/kg de peso vivo en vacas gestantes o en terneros lactantes, cuando se utiliza en vacas. Por tanto, esta dosificación debe utilizarse únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida.

4.9 Posología y vía de administración

Vías de administración:

Bovino: Intramuscular, subcutánea o intravenosa

Porcino: Intramuscular

Bovino:

Infecciones respiratorias:

La dosis recomendada es de 8 mg de marbofloxacino/kg de peso vivo (2 ml de medicamento veterinario/25 kg de peso vivo) en una única inyección por vía intramuscular. Si el volumen a inyectar es mayor de 20 ml, se debe dividir en dos o más puntos de inyección.

En casos de infecciones respiratorias causadas por *Mycoplasma bovis*, la dosis recomendada es de 2 mg de marbofloxacino/kg de peso vivo (1 ml de medicamento veterinario/50 kg de peso vivo), en una única inyección diaria, durante 3 ó 5 días consecutivos, por vía intramuscular o subcutánea. La primera inyección puede administrarse por vía intravenosa.

Mastitis aguda:

Vía intramuscular o subcutánea:

La dosis recomendada es de 2 mg de marbofloxacino/kg de peso vivo (1 ml de medicamento veterinario/50 kg de peso vivo) en una única inyección diaria, durante 3 días consecutivos. La primera inyección puede administrarse por vía intravenosa.

Porcino (cerdas adultas):

Vía intramuscular:

La dosis recomendada es de 2 mg de marbofloxacino/kg de peso vivo (1 ml de medicamento veterinario/50 kg de peso vivo) en una única inyección diaria, durante 3 días consecutivos.

Para asegurar una correcta dosificación, el peso vivo de los animales se debe determinar con la mayor precisión posible, para evitar una dosificación insuficiente.

En bovino y porcino, el lugar de inyección preferible es la zona del cuello.

El tapón no debe perforarse más de 30 veces. El usuario debe elegir el tamaño del vial más adecuado de acuerdo con las especies de destino a tratar.

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

No se han observado signos de sobredosificación tras la administración de 3 veces la dosis recomendada.

Cuando se excede la dosis pueden aparecer signos como alteraciones neurológicas agudas. Estos signos deben ser tratados sintomáticamente. No exceder la dosis recomendada.

4.11 Tiempo(s) de espera

Bovino:

Indicación	Respiratoria		Mastitis
	Dosis	2 mg/kg durante 3 o 5 días (IV/IM/SC)	8 mg/kg en una inyección única (IM)
Carne	6 días	3 días	6 días
Leche	36 horas	72 horas	36 horas

Porcino:

Carne: 4 días

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Fluoroquinolonas, código ATC-vet: QJ01MA93.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El marbofloxacino es un antimicrobiano bactericida de síntesis, perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, que actúa inhibiendo la DNA-girasa y la topoisomerasa IV. Posee un amplio espectro de actividad *in vitro* frente a bacterias Gram-negativas (*E. coli*, *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida*) y del género micoplasma (*Mycoplasma bovis*). Cabe señalar que algunas cepas de *Streptococci*, *Pseudomonas* y *Mycoplasma* pueden no ser sensibles a Marbofloxacino.

Un programa de monitoreo realizado por Kroemer, S et al 2012 estableció la susceptibilidad de las cepas bacterianas aisladas de bovino enfermo antes de cualquier tratamiento con antibióticos en Europa entre 2002 y 2008. Fueron aisladas 1.509 cepas bacterianas de casos de enfermedad respiratoria bovina (BRD) y 2.342 cepas bacterianas de muestras de leche de casos de mastitis. Estas 3.851 cepas fueron muestreadas en los ocho países europeos objeto del estudio: 2.161 procedían de Francia, 413 del Reino Unido, 16 de Irlanda, 68 de Bélgica, 92 de los Países Bajos, 815 de Alemania, 183 de Italia y 103 de España.

Los valores de la CMI ($\mu\text{g} / \text{ml}$) calculados para las especies bacterianas aisladas entre 2002-2008 y el porcentaje de cepas susceptibles se presentan en la siguiente tabla:

Especies bacterianas	Cepas estudiadas	% Susceptibles	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango de CMI
<i>Pasteurella multocida</i>	751	99,73	0,015	0,120	0,004- 1
<i>Mannheimia haemolytica</i>	514	98,25	0,030	0,250	0,008- 1
<i>Mycoplasma bovis</i> *	171	-	1,000	2,000	0,500-1
<i>Histophilus somni</i>	73	100%	0,030	0,060	0,008-0,06
<i>Escherichia coli</i>	617	98,22	0,030	0,030	0,008-1

* No hay puntos de corte clínicos validados para calcular el porcentaje de cepas susceptibles

Otro programa de monitoreo fue llevado a cabo por El Garch et al. 2017 con el fin de evaluar la susceptibilidad de cepas bacterianas aisladas de cinco patologías, incluyendo metritis, en cerdos de Europa (Francia, Holanda, Bélgica, Reino Unido, Irlanda, Alemania, Italia y España). De las muestras aisladas de *E. coli* causantes de metritis (369 cepas), el 92,7% por ciento fueron susceptibles entre 2005 y 2013 con una CMI que varió de 0,008 a 1 µg/ml, el 0,3% de las cepas presentaron una susceptibilidad intermedia con una CMI de 2 y el 7% presentó resistencia con una CMI de > 4. Se determinó que la CMI₅₀ era de 0,03 µg/ml y la CMI₉₀ era de 0,5 µg/ml.

Los estudios paneuropeos anteriores realizados por Kroemer, S et al 2012 y El Garch, F., et al 2017, establecieron puntos de corte clínicos para marbofloxacino utilizado en casos de enfermedad respiratoria bovina asociada a *P. multocida* y *M. haemolytica* y en casos de mastitis bovina y metritis porcina asociada a *E. coli*. Se determinó que las cepas con una CMI ≥ 4 µg/ml son resistentes, las cepas con una CMI = 2 µg/ml presentan una susceptibilidad intermedia y las cepas con una CMI ≤ 1 µg/ml son sensibles a marbofloxacino. No se han establecido puntos de corte clínicos para las especies de *Mycoplasma*.

La resistencia a las fluoroquinolonas se desarrolla por mutación cromosómica mediante los siguientes mecanismos: disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana, cambio de expresión de genes que codifican las bombas de expulsión o mutaciones en los genes que codifican las enzimas responsables de la unión molecular. La resistencia mediada por plásmidos a las fluoroquinolonas confiere solo una menor susceptibilidad a las bacterias, sin embargo, puede facilitar el desarrollo de mutaciones en los genes de las enzimas diana y puede transferirse horizontalmente. Dependiendo del mecanismo de resistencia subyacente, puede producirse resistencia cruzada a otras (fluoro) quinolonas y co-resistencia a otras clases de antimicrobianos.

5.2 Datos farmacocinéticos

Después de la administración intramuscular o subcutánea en bovino y de la administración intramuscular en porcino a la dosis recomendada de 2 mg/kg de peso vivo, el marbofloxacino se absorbe rápidamente y alcanza una concentración plasmática máxima de 1,5 µg/ml en menos de 1 hora. Su biodisponibilidad es próxima al 100%.

Se une débilmente a las proteínas plasmáticas (menos del 10% en porcino y un 30% en bovino) y se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos (hígado, riñón, piel, pulmón, vejiga, útero y tracto digestivo), alcanzando una mayor concentración que en plasma.

En bovino, el marbofloxacino se elimina lentamente en terneros pre-rumiantes ($t_{1/2\beta}$ = 5-9 h) y más rápidamente en terneros rumiantes ($t_{1/2\beta}$ = 4-7 h), principalmente en su forma activa, en orina (3/4 en bovino pre-rumiante, 1/2 en rumiantes) y heces (1/4 en bovino pre-rumiante, 1/2 en rumiantes).

Después de una administración única por vía intramuscular en bovino a la dosis recomendada de 8 mg/kg de peso vivo, se alcanza una concentración plasmática máxima (C_{max}) de 7,3 µg/ml en 0,78 horas (t_{max}). El marbofloxacino se elimina lentamente ($t_{1/2}$ terminal = 15,60 horas).

Después de la administración intramuscular en vacas en lactación, se alcanza una concentración máxima de marbofloxacino en leche de 1,02 µg/ml (C_{max} tras la primera administración) después de 2,5 horas (T_{max} tras la primera administración).

En porcino, el marbofloxacino se elimina lentamente ($t_{1/2\beta} = 8-10$ h), principalmente en su forma activa, en orina (2/3) y heces (1/3).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Gluconolactona
Edetato de disodio
Metacresol
Monotioglicerol
Agua para preparaciones inyectables

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 abierto el envase primario: 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje original con objeto de protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Vial de vidrio ámbar tipo II, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula de aluminio ó una cápsula de aluminio con plástico flip-off.

Formatos:

Caja de cartón con 1 vial de 100 ml
Caja de cartón con 1 vial de 250 ml
Caja de cartón con 6 viales de 100 ml
Caja de cartón con 6 viales de 250 ml
Caja de cartón con 10 viales de 100 ml
Caja de cartón con 10 viales de 250 ml
Caja de cartón con 12 viales de 100 ml
Caja de cartón con 12 viales de 250 ml

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

Industrial Veterinaria, S.A.

Esmeralda, 19
E-08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 470 62 70
Fax: +34 93 372 75 56
Correo electrónico: invesa@invesa.eu

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

2752 ESP

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

Fecha de la primera autorización: 13 de marzo de 2013
Fecha de la última renovación: 24 de abril de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril de 2018

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria

Condiciones de administración: Administración exclusiva por el veterinario (en caso de administración intravenosa) o bajo su supervisión y control.