

FICHA TÉCNICA CELAQ INTRAMAMARIO SECADO

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO

CELAQ INTRAMAMARIO SECADO

CLASIFICACIÓN

Antibacteriano de amplio espectro.

FORMA FARMACEUTICA

Suspensión oleosa en jeringa para infusión intramamaria.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada jeringa de 10 ml contiene:

Ceftiofur HCl estéril	500	mg
Trioleato de sorbitol	50	mg
Alcohol bencílico	100	mg
BHT.....	50	mg
Aceite de maíz csp	10	ml

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO:

Presentación y características del envase:

Jeringa para infusión intramamaria de 10 ml con adaptador múltiple de infusión.

Sistema de inviolabilidad:

No aplica.

Contenido: 10 ml

VIAS Y FORMA DE ADMINISTRACION

Aplíquese por vía intramamaria. Para lograr una distribución del producto, debe aplicarse después de la evacuación total del contenido lácteo del ó los cuartos afectados. Posteriormente administrar 10 ml (1 jeringa) realizando masaje ascendente en el pezón lo cual provocará el ingreso del producto al tejido mamario afectado.

PREPARACION DEL PRODUCTO PARA SU USO

El producto no requiere preparación previa para su administración.

DURACION MAXIMA DESPUES DE SU RECONSTITUCION

No aplica por no requerir reconstitución.

DOSIFICACION***Dosificación del producto formulado***

Aplicar una jeringa que contiene 500 mg de ceftiofur HCL en cada cuarto al secado.

Intervalo entre dosis

Administrarse 1 jeringa en cada cuarto una única vez, al momento del secado.

Duración del tratamiento

Aplicación única al secado.

Margen de seguridad

En general las cefalosporinas poseen características de seguridad que lo convierten en un antibiótico muy seguro al compararse con otros betalactámicos como las penicilinas; aún bajo esas especificaciones se reportan algunas reacciones aisladas de sensibilidad que deben ser tomadas en cuenta al medicar.(3)

FARMACOCINETICA DEL PRODUCTO

Las cefalosporinas se distribuyen ampliamente en el tejido mamario (solo la fracción libre es activa y capaz de penetrar la célula bacteriana.)

En un estudio realizado por Jaglan y Arnold (1987), tras la administración de ceftiofur marcado con c14 por vía intramuscular a una dosis de 2mg/ kg que la mayor concentración de DCF (desfluoroylceftiofur, su principal metabolito), fue encontrado en un 55% en orina y 30% en contenido fecal. Estudios similares conducidos por los mismos investigadores en ratas a una dosis oral de 200 mg/ kg han encontrado un 55% en orina y la diferencia en contenido fecal, a diferencia que por la admistración oral el metabolito más importante es ceftiofursulfoxido cistina. (Jaglan and Arnold, 1886) (4).

En relación a la vida del ceftiofur en el organismo, Halstead, et (5) al han demostrado que la administración en terneros durante 4 días consecutivos a una dosis diaria expone una vida media del ceftiofur de 3.5 h con un pico sérico de su metabolito activo a las 24 horas de 8.8 mg/ml y 17.3 mg/ml para dosis de 2.2 mg/kg y 4.4 mg/kg respectivamente, concentraciones que fundamentan la administración cada 24 horas.

Para el tejido mamario Halstead, el al reporta actividad antimicrobiana de 36 horas después de la aplicación intramamaria, reduciéndose posteriormente y desapareciendo totalmente a las 72 horas.

Los betalactámicos son antibióticos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que esta exceda la CIM del agente causal. La actividad bactericida y probablemente la eficacia clínica se relacionan mejor con el tiempo durante el cual dicha concentración exceda la CMI ($T > CIM$) (6).

FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO

El ceftiofur es bactericida sobre bacterias en crecimiento inhibiendo el sistema enzimático de la reacción de transpeptidación del peptidogluano (PG) naciente, impidiendo el entrecruzamiento entre cadenas PG.

Las consecuencias inmediatas son:

- a- Acumulación del precursor de PG sin entrecruzar.
- b- Activación de autolisinas, principalmente amidasas y glucosidasas, que hidrolizan el PG maduro de la bacteria, finalizando con lisis bacterial en un medio isotónico.

El ceftiofur tiene alta resistencia a la acción de las betalactamasas lo que lo hace altamente útil en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias productoras de dicha enzima.

De una manera más puntual los betactámicos con los PBP s, principalmente PBP 1^a, PBP 1b responsables de la elongación del cilindro celular; PBP 2 condicionante de la forma de la célula y la PBP 3 responsable de la formación del septo transversal celular, aspectos físico-morfológicos indispensables para la vida bacteriana.

Se ha propuesto que el grupo C-ON del anillo Betactámico funciona como un análogo estructural del sustrato de las transpeptidasas implicadas en la reacción de entrecruzamiento entre el péptido del PG naciente y el PG aceptor.

EFFECTOS COLATERALES ANTAGONISMOS

Contraindicaciones y limitaciones de uso

Se debe evitar la administración en animales que han exhibido reacciones de hipersensibilidad a cefalosporinas.

Precauciones antes, durante y después del tratamiento

Como regla general el sitio de aplicación debe ser desinfectado con alcohol ó con una solución yodada que evite la inoculación de microorganismos cutáneos.

TOXICIDAD**INTOXICACION Y SOBREDOSIS EN ANIMALES (Síntomas, conducta de emergencia y antídoto)****Toxicidad aguda en ratones y ratas.**

El ceftiofur fue evaluado en 5 ratones por cada dosis y por vía iv -im, mostrando signos de convulsión, postración leve y muerte mediante una DL50 de 2000 mg/kg y 3400 mg/ kg para las vías iv e im respectivamente. (Berthe, 1982) (7)

En el caso de las ratas el mismo autor concluyó posser una DL 50 de 2200 mg/ kg habiéndose probado por las vías: im, iv, oral e inhalatoria.

Las intoxicaciones en bovinos y cerdos a una dosis de 1-2 mg/ kg se encuentran mas relacionadas con la presentación de reacciones de hipersensibilidad, en cuyo caso deberán tratarse sintomatológicamente con antihistamínicos y la suspensión inmediata del tratamiento.

Genotoxicidad:

Han sido evaluados sus daños desde el punto de vista genotóxico tomando en cuenta el ceftiofur y el metabolito ácido furónoco. Todos los ensayos fueron negativos excepto la sección de aberración cromosomal producida por el rompimiento de la cromatina la cual ocurre cuando las células CHO son expuestas a concentraciones mayores a 400 mg/ ml por largos períodos (> de 4 4 horas) en ausencia del factor s9 de activación metabólica. (Aarón, 1991) (8).

INTOXICACIONES EN EL HOMBRE (Tratamiento y antídoto, datos de centros toxicológicos de referencia)

Etteasted, et el, (1995) (9), reportan la presentación de complicaciones de tipo biliar en pacientes tratados con ceftriaxone en tratamientos prolongados. En el caso de Ceftiofur, se requieren dosis mayores ó iguales a 40 mg/ kg de peso por periodos hasta de 1 año, concentraciones que el plano de residualidad resultan incansables.

ECOTOXICIDAD

El producto **Celaq Intramamario Secado** a base de Ceftiofur, fabricado por Laboratorios Químicos Industriales, S.A. LAQUINSA, situada en San José de Costa Rica, posee las siguientes características:

1-Químicamente el componente es: [6R-[6alfa,7 beta(z)]]-7-[(2-amino-4-tiazolil)(mttoxiimino)acetil]amino]-3-[[2-furalcarbonil)tio]metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octo-2-eno-2-acico carboxílico, con fórmula condensada en su forma sódica C₁₉H₁₆N₅NaO₇S₃, con peso molecular de 545.56 Da.

Está aprobado su uso en medicina veterinaria por el CFR (Code Federal Regulations) part 21. 514.1 (b) (2) (vii).

2-Farmacocinéticamente se transforma en desfuroilceftiofur (DFC) siendo el metabolito más importante tras la administración del fármaco, pero el principio activo es efectivo como tal para el control bacteriano.

Por ser micronizado, la distribución en la glándula mamaria es muy buena y su efecto bactericida es inmediato. Su paso hacia el torrente sanguíneo es mínimo, por lo que su período de retiro en carne es de sólo 48 horas. Después de 30 días de aplicado, la concentración en leche se sitúa por debajo de los LMR, pero se mantienen arriba de la CMI, de manera que sigue siendo efectivo en la prevención de infecciones, pero si el animal para luego de este período, la leche puede usarse para el consumo humano sin restricciones.

3-En relación a la cadena alimenticia el Ceftiofur y su metabolito el DFC no tienen restricción de consumo de leche cuando los LMR se encuentran por debajo de 100 ppb, existiendo una prueba (Delvotest) que indica hasta 50 ppb-ng/ml (EMEA/cump/80785-2006). Las características residuales en leche -sin retiro luego de 30 días- hacen del fármaco una excelente herramienta terapéutica veterinaria sin interferir negativamente en la cadena alimenticia.

4-La agencia ha considerado cuidadosamente los potenciales efectos ambientales del ceftiofur y ha concluido que no existe efecto significativo en el entorno humano y que un pronunciamiento ambiental no es requerido sustentado mediante FONSI (finding of no significant impact). NADA. Dockets Management Branch (HFA-305).

5- En caso de derrame accidental, recoger con material absorbente (aserrín o arena) y depositar en recipiente sellado para eliminarlo mediante incineración o entierro lejos de fuentes de agua.

CLASIFICACIÓN TOXICOLÓGICA

No tóxico.

EFFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADOS

Carcinogénesis

No se reportan efectos carcinogénicos asociados a la administración de Ceftiofur.

Teratogénesis:

Los estudios en ratas y ratones, no reportan efectos teratológicos, aunque a dosis de 8000mg/kg/d, se reporta una disminución del peso fetal que no excede el 7%. (Shaw, et al 1985), presentando una NOEL de 3200mg/kg/d

Mutagénesis:

Los estudios realizados no reportan efectos mutagénicos asociados al uso del Ceftiofur.

Resistencia a agentes patógenos:

No se reportan casos de resistencia generada en patógenos al Ceftiofur

Discrasias sanguíneas:

Lo estudios realizados en ratas, ratones, monos y vacas, no reportan efectos negativos sobre la sangre a las dosis recomendadas (Berthe, 1982; Jackson, et al 1985).

Neurotoxicidad:

No existen reportes de toxicidad sobre el Sistema Nervioso en animales.

Hipersensibilidad:

En general las cefalosporinas, pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad cruzada en animales alérgicos a betalactámicos.

Sobre la reproducción:**Sobre la flora normal:**

Estudio de 2 generaciones (Kakuk, 1985), sobre fertilidad y desempeño reproductivo, realizado en ratas de ambos sexos, mostró que a dosis diarias orales de hasta 1000mg/kg, dadas 70 días antes de la reproducción y hasta por 136 días, no provocaron efectos en la fertilidad, en el crecimiento de los fetos, en la conformación histológica de los órganos reproductivos, en la ganancia de peso y el desarrollo normal de los individuos tanto F₀ como F₁.

Otros efectos:

No se reportan.

CONTROLES SOBRE RESIDUOS**Ingesta diaria admisible y límite máximo de residuos**

Según reporte TRS 879-JECFA 48/11 se ha establecido la IDA de 0-60 ug/kg basada en una NOEI de 30 mg/kg/bw abtenida en perros durante 90 días.

Tabla de limites máximos permitidos para ceftiofur LMR

Tejido	bovino ug/ kg	cerdo ug/ kg
músculo	1000	1000
hígado	2000	2000
riñon	6000	6000
grasa	2000	2000
leche	100	

Tiempo de retiro (carne)

El tiempo mínimo después de la última debe ser de 48 horas en relación con LMR y la NOEL.

Tiempo de retiro (leche, huevos)

No requiere si el tiempo de secado es mayor a 30 días.

Tratándose de asociaciones medicamentosas, el tiempo de suspensión que se declare corresponderá al del principio activo cuyo periodo de restricción sea mayor.

No procede.

PRECAUCIONES GENERALES

Forma adecuada de almacenamiento, transporte y destrucción del producto

Conservar en su envase original, en lugar seco y fresco a temperatura inferior a 25°C y protegido de la luz solar directa. Seguir la legislación existente en el país para la disposición de los envases vacíos. De no existir o no conocerlas, se recomienda enterrar los envases en un lugar lejano de fuentes de agua.

Tiempo de estabilidad en el agua de bebida

No procede.

CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO

Exponer la jeringa a la radiación directa.

Mezclar la aplicación con otros medicamentos.

CONSERVACION CORRECTA DEL PRODUCTO

En su envase y caja originales.