

FICHA TÉCNICA CELAQ INYECTABLE

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO

CELAQ INYECTABLE

CLASIFICACIÓN

Antibacteriano de amplio espectro.

FORMA FARMACEUTICA

Suspensión oleosa inyectable.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Ceftiofur HCl estéril	50.0	mg
Trioleato de sorbitol	10.0	mg
Lecitina de soya	2.5	mg
BHT.....	5.0	mg
Aceite de maíz csp	1.0	ml

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO:

Presentación y características del envase:

Frasco de vidrio tipo 2 para inyectables, color ámbar 100 ml.

Sistema de inviolabilidad: Sello flip off.

Contenido: 100 ml.

VIAS Y FORMA DE ADMINISTRACION

Aplíquese por vía intramuscular y subcutánea con aguja 16 ó 18 x 1.5".

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

La dosis recomendada es de 1–2 mg de principio activo por cada kilogramo de peso. Lo que equivale a 1-2 ml de producto elaborado por cada 50 kg de peso.

Intervalo entre dosis

El tratamiento debe administrarse 1 dosis cada 24 horas.

Duración del tratamiento

Deberá administrarse por un periodo mínimo de 3 días, según criterio médico.

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 (fijación a proteínas menor al 40%) en el cuerpo, solo la fracción libre es activa y capaz de penetrar la célula bacteriana, alcanzando concentraciones altas en sangre, orina, bilis, líquido pleural y cefaloraquídeo, fluido pericárdico, líquido sinovial y huesos (adams). Tienen poca penetración en tejidos prostáticos y humor vítreo. Cuando existe inflamación de las meninges la penetración al LCR aumenta hasta 30% (1)

El cefiofur presenta niveles plasmáticos elevados con concentraciones terapéuticas hasta por 24 horas.

En un estudio realizado por Jaglan y Arnold (1987), tras la administración de ceftiofur marcado con c^{14} 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 2.2mg /kg y 4.4 mg/ kg respectivamente, concentraciones que fundamentan la administración cada 24 horas.

En el caso de los cerdos estudios manifiestan un comportamiento similar al de bovinos y ratas al administrarlo por vía im. Yein et al, 1999 evaluaron el ceftiofur

administrándolo por vía im a una dosis de 5.2 mg/kg durante tres días marcado con c14, encontrándose el pico mayor a las 2 horas de 15.4 mg/ml de DCF para luego decaer a niveles de 7 mg/ml a las 12 horas. Los metabolitos fueron identificados en un 62% en orina y 11% en contenido fecal.

Las concentraciones en mg/ kg en los tejidos fueron las siguientes:

Pulmón: 2.9

Músculo: 0.8

Riñón: 4.5

Gi: 2.1

Contenido GI: 5.7

Ganglios mesentéricos: 1.9

Tonsilas: 1.7

Estas concentraciones son consistentes con las reportadas por Jaglan et al (4) en trabajos realizados en Bovinos y ratas tras la aplicación intramuscular.

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 peptidoglucano (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 interfieren con los PBPs, principalmente PBP1a y PBP1b 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 Betalactámico 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.

Los animales tratados deben ser observados durante 15 minutos posteriores a la aplicación de manera que se asegure la ausencia de reacciones adversas.

No debe aplicarse cantidades mayores a 15 cc en un solo sitio, ni administrarse por vía endovenosa.

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 furóico. 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 44 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) (Ref. bibliográficas 1)

Etteasted, et al, (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 5% Inyectable** 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 parenteral del fármaco.

La unión a proteínas de ceftiofur y su principal metabolito es de 70%, aproximadamente. Una hora después de una única administración, las concentraciones en plasma son superiores a 1 µg/ml. La concentración máxima en plasma (4.2 ± 0.9 µg/ml) se alcanza, aproximadamente, 22 horas después de la administración. Se mantienen concentraciones plasmáticas de ceftiofur y su metabolito por encima de 0,2 µg/ml durante un periodo de tiempo apropiado. El 60% aproximadamente de la dosis se excreta por orina y heces, respectivamente, durante los 10 días siguientes a su administración.

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- 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:

Los 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:

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.

Sobre la flora normal:

Estudios realizados demuestran que el Ceftiofur es rápidamente metabolizado por la flora intestinal humana y sus metabolitos carecen de actividad antimicrobiana. (Hornish et al., 1994; Kotarski, 1993).

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 obtenida en perros durante 90 días y un factor de protección de 500.

Tabla de límites 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 aplicación debe ser de 48 horas.

Tiempo de retiro (leche, huevos)

Con base en la información anterior relacionando la IDA y LMR en leche y producto de su metabolización, la leche de animales tratados de acuerdo a las dosis recomendadas, no requiere periodo de retiro.

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***

El producto debe mantenerse en su envase original y resguardado de la luz.

Tiempo de estabilidad en el agua de bebida

No procede.

CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO

Utilización de agujas no estériles para la extracción del producto del frasco.

Exponer el frasco a la radiación directa.

Mezclar la aplicación con otros medicamentos.

CONSERVACION CORRECTA DEL PRODUCTO

En su envase y caja originales.