

FICHA TÉCNICA CERO DIAS

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO

CERO DIAS

CLASIFICACIÓN

Nematicida.

FORMA FARMACEUTICA

Solución pour-on.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

| Cada 100 ml contienen: | % m/v |
|---------------------------|-------|
| Eprinomectina | 0.50 |
| N-metil pirrolidona | 20.00 |
| BHT..... | 0.10 |
| Metil parabeno..... | 0.18 |
| Propil parabeno | 0.02 |
| Crodamol GTCC | 74.20 |

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO:

Presentación y características del envase:

Envases de polietileno de alta densidad en presentación de 1 litro, envases de 250 ml, 500 ml y 2.5 litros.

Sistema de inviolabilidad: Sello flip off.

Contenido: litro, 250 ml, 500 ml y 2.5 litros.

VIAS Y FORMA DE ADMINISTRACION

El producto se aplica directamente en la zona dorsal. (vía cutánea).

PREPARACION DEL PRODUCTO PARA SU USO

Calibrar el dosificador para aplicar la dosis acorde al peso del animal.

DURACION MAXIMA DESPUES DE SU RECONSTITUCION

No aplica por no requerir reconstitución.

DOSIFICACION***Dosificación del producto formulado***

1 ml cada 10 kg de peso vivo.

Intervalo entre dosis

Según criterio del médico veterinario.

Duración del tratamiento

Por las características estratégicas de los tratamientos antiparasitarios la duración será determinada por el médico veterinario. De modo general una sola dosis es suficiente para el control de la población parasitaria existente en el animal.

Margen de seguridad

El producto tiene un amplio margen de seguridad.

FARMACOCINETICA DEL PRODUCTO

El modo de acción preciso de la eprinomectina se desconoce a pesar de los múltiples estudios realizados sobre este grupo de compuestos, durante años.

Sin embargo, el mecanismo de acción general de las avermectinas, incluyendo la eprinomectina, se basa en la participación de un receptor específico de alta afinidad el cual está presente en los organismos blanco.

La respuesta fisiológica a la avermectina consiste en el incremento de la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro, lo cual es independiente de los canal ácido gamma-aminobutírico (AGAB) mediador de cloruro. La activación de este receptor resulta, finalmente, en la parálisis y muerte del organismo (Turner & Schaeffer, 1989; citado por IPCS INCHEM, 1998).

Cabe mencionar que a pesar de que las avermectinas pueden interactuar con los canales AGAB, pueden hacerlo solamente a concentraciones muy altas; por ejemplo, alrededor de tres órdenes de magnitud mayor a la dosis necesaria para activar el receptor de alta afinidad. Por consiguiente, la acción de estos compuestos sobre dichos canales no está relacionada con su actividad nematocida e insecticida a dosis terapéuticas.

Finalmente, el hecho de que sean necesarias dosis mucho más altas en mamíferos que en nemátodos para afectar la función neurológica, puede deberse a la ausencia del sitio específico de alta afinidad, asociado a la función neurológica o a la relativa pobre penetración de estos compuestos en

el sistema nervioso central (Lankas & Gordon, 1989; citado por IPCS INCHEM, 1998).

FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO

Se realizó un ensayo en ratas (Crl:CD (SD) BR VAF); en el cual la eprinomectina (actividad específica, 7400 dpm/ μ g (delta por mil por microgramo)) fue administrada oralmente mediante una sonda en metilcelulosa acuosa al 0,5%. La dosis suministrada fue de 6 ppm peso corporal por día durante una semana.

Tres ratas de ambos sexos fueron sacrificadas al transcurrir 7 horas, 1, 2 y 5 días después de la dosis final. Además, se recolectaron muestras de heces y orina inmediatamente antes del tratamiento y diariamente hasta el día del sacrificio. Después de muertos, se tomaron muestras de sangre, hígado, riñones, tejido graso abdominal o dorsal (en hembras) y/o testicular (en machos); así mismo, se tomaron muestras de los músculos posteriores de las piernas y del tracto gastrointestinal.

Por otra parte, se utilizó un marcador radiactivo el cual fue determinado en cada muestra mediante espectrometría de centelleo. El estudio fue certificado para cumplir con las buenas prácticas de laboratorio (BPL) y aseguramiento de la calidad.

Durante el tratamiento y cinco días después, se obtuvo que el 90% de la dosis administrada fue excretada en las heces y menos del 1% en la orina. La ruta y tasa de excreción fue independiente del sexo de los individuos.

Siete horas después del tratamiento, la mayor concentración de residuos totales fue encontrada en el tracto gastrointestinal (55,6 ppm equivalentes de eprinomectina), seguido por el hígado (10,7 ppm), tejido graso (8,6 ppm), riñones (7,6 ppm) y músculo (2,2 ppm). Se encontraron concentraciones significativamente menores en el plasma (0,89 ppm) y en eritrocitos (0,31 ppm). Cabe destacar que los patrones de distribución observados fueron similares en evaluaciones posteriores.

Finalmente, después de 5 días, la concentración de residuos totales se redujo a menos de 0,1 ppm en todas las muestras. El patrón de reducción fue semejante tanto en machos como en hembras (Halley *et al.*, 1995; citado por IPCS INCHEM, 1998).

Por otra parte, se realizó otro ensayo; esta vez en ganado. En el mismo, terneros de las razas Angus y Hereford recibieron aplicaciones tópicas de eprinomectina (en su fórmula comercial Eprinex Pour-On, con actividad específica de 135 dpm/ng) a una concentración de 0,5 ppm peso corporal.

Igualmente, se sacrificó tres animales de cada sexo; al transcurrir 7, 14, 21 y 28 días después del tratamiento. Además, se tomaron muestras de sangre de todos los animales antes y después de iniciar el mismo, mientras que las muestras de heces y orina fueron tomadas únicamente de aquellos animales que fueron sacrificados a los 28 días.

Después del sacrificio, se tomaron muestras de hígado, riñones, músculo de los cuartos traseros, tejido graso peri renal y del músculo debajo del lugar de aplicación. Únicamente, a partir de los animales que fueron sacrificados a los 28 días, se tomó muestras del cuero del lugar de aplicación.

La radioactividad en cada muestra fue determinada mediante espectrometría de centelleo; así mismo, fueron analizadas muestras de tejidos y plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa para eprinomectina B_{1a}

Se obtuvo que la eprinomectina fue absorbida muy lentamente, evidenciándose en el lento incremento y en el ancho de los picos del espectrograma a partir de las concentraciones de plasma después de dos semanas; en lugar de obtener un pico agudo.

En plasma, la mayor concentración de residuos totales estuvo en un rango de 4,4 – 21,1 ng/ml equivalentes de eprinomectina y la mayor concentración de B_{1a} en un rango de 7,3 – 20 ng/ml. Sólo una pequeña parte de la dosis aplicada se encontró en la orina (0,35%), y la excreción se dio mayoritariamente en las heces (14% de la dosis después de 28 días).

A partir de los análisis de las muestras de cuero se obtuvo un remanente del 54% de la dosis inicial. Después de siete días de tratamiento, la mayor concentración de residuos totales fue encontrada en el hígado (980 µg/kg equivalentes de eprinomectina), seguido por los riñones (180 µg/kg), tejido graso (34 µg/kg), músculo debajo del sitio de aplicación (24µg/kg); mientras que la concentración más baja fue encontrada en el músculo de los cuartos traseros (8 µg/kg).

En evaluaciones posteriores se obtuvo que las concentraciones de residuos totales decayeron; sin embargo, las concentraciones remanentes relativas fueron similares. Después de 28 días del tratamiento, las concentraciones disminuyeron, encontrándose 185 µg/kg en el hígado, 30 µg/kg en riñones, 5µg/kg en tejido graso, 22 µg/kg en el músculo debajo del sitio de aplicación y 2 µg/kg en músculos de los cuartos traseros.

La vida media de los residuos totales en los diferentes tejidos fue de 7,8 a 8,6 días. Así mismo, en todos los tejidos, la concentración de B_{1a} fue estimada en más de un 80% del total de los residuos radiactivos. Esta última concentración fue decayendo en todos los tejidos siguiendo el mismo patrón de distribución que el total de residuos, con una vida media de 7,5 – 9,6 días.

Estos resultados indican que la B_{1a} se agota en paralelo con el total de los residuos en todos los tejidos en los días 7-28. Este patrón fue observado tanto en machos como en hembras (Green-Erwin *et al.*, 1994, citado por IPCS INCHEM, 1998).

En ganado de leche, raza Holstein, se aplicaron cuatro tratamientos distintos, con un periodo de 14 días entre los mismos. Éstos fueron: administración vía intravenosa de eprinomectina en concentraciones de 25, 50 y 100 µg/kg en gliceroformal propilenglicol y una aplicación tópica (a lo largo del lomo) en una concentración de 0,5 ppm peso corporal.

Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular en diversas ocasiones después de cada tratamiento, y el plasma fue analizado para eprinomectina mediante HPLC con detección fluorescente.

Después del tratamiento intravenoso, se obtuvo que la pureza del plasma fue independiente de la dosis, indicando que la concentración aumentó proporcionalmente con la dosis. Además, el volumen de distribución disminuyó con una dosis aumentada, correspondiente a un decrecimiento en el tiempo de retención.

Por otra parte, después del tratamiento tópico, se alcanzaron concentraciones máximas de 17-32 ng/ml en plasma, después de transcurridos 2-5 días. El tiempo de retención fue de 165 horas y la biodisponibilidad fue de solo el 29%. La mayor parte de la absorción ocurrió entre los 7-10 días después del tratamiento, siguiendo un retraso inicial de 24 horas, pero continuó por 17-21 días después del tratamiento (Faidley, 1995; citado por IPCS INCHEM, 1998).

EFFECTOS COLATERALES ANTAGONISMOS***Contraindicaciones y limitaciones de uso***

No se reportan.

Precauciones antes, durante y después del tratamiento

Temperatura de conservación: entre 0–30°C. Mantenga la botella dentro de la caja para proteger de la luz.

Mantenga ésta y todas las drogas fuera del alcance de los niños.

Si accidentalmente el producto tomara contacto con la piel humana, lave inmediatamente el área afectada con agua y jabón. Si hubiera contacto con los ojos, enjuáguelos inmediatamente con agua.

Este producto es para aplicación tópica únicamente. No administrar oralmente ni inyectar.

No aplique sobre áreas del lomo sucias con barro o deyecciones.

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

Se estudió la toxicidad aguda oral e intraperitoneal de la eprinomectina. Para ello, se trabajó con un grupo de ratones hembras (CrI:CD-1 (ICR) BR) y con otro de ratas hembras (CrI:CD (SD) BR). A cada grupo se le suministró diferentes dosis; a saber, 9,8; 20; 39 y 78 ppm peso corporal. La dosis oral se administró mediante entubación gástrica y las dosis intraperitoneales mediante inyecciones a través de la pared abdominal ventral. En ambos casos, el vehículo utilizado fue metilcelulosa acuosa al 0,5%.

Se obtuvo que el valor aproximado de la LD₅₀ oral fue de 70 ppm peso corporal para ratones y de 55 ppm peso corporal en ratas, mientras que la LD₅₀ intraperitoneal fue de 35 ppm peso corporal en ambas especies.

Los síntomas observados fueron ataxia, temblores, pérdida de reflejos y respiración lenta. Los animales que sobrevivieron, se recuperaron al cabo de un periodo de cuatro a cinco días (Bagdon & McAfee, 1990; citado por IPCS INCHEM, 1998).

Toxicidad a corto plazo

El estudio se efectuó en grupos de ratas albinas de ambos sexos (CrI:CD (SD) BR) durante un periodo de 23 días. A éstos se les suministró diariamente y a través de la dieta, diferentes concentraciones de eprinomectina; a saber, 0; 0,5; 2,5; 5, y 10 ppm peso corporal. La dosis más baja se incrementó a 20 ppm peso corporal por día a partir del día 15.

Al concluir el estudio, no se observaron signos clínicos ni mortalidad producto del tratamiento. Por otra parte, la disminución en la ganancia de peso y en la conversión alimenticia fue observada en las hembras a las que se les administró la dosis de 20 ppm peso corporal por día; no así en las hembras que consumieron dosis menores. No obstante, en machos, no se presentaron efectos adversos (Kloss & Morrissey, 1990a; citado por IPCS INCHEM, 1998)

En un segundo estudio, se suministraron dosis de 0, 20, 40, y 60 ppm peso corporal por día, durante un periodo de 26 días.

En este caso, se observaron severos signos clínicos (ataxia, temblores generalizados, encorvamiento, apariencia enfermiza y erección del pelo), pérdida de peso corporal y disminución de la ingesta diaria en aquellos grupos a los que se les proporcionó las dosis de 40 y 60 ppm peso corporal. Estos grupos fueron eliminados del ensayo al término de una semana; en su lugar, se inició con un nuevo grupo al que se le administró una dosis de 30 ppm peso corporal por día.

En este último grupo, los signos clínicos fueron similares a los observados en los grupos de 40 y 60 ppm, sólo que con menor severidad. Además, se observó disminución en la ganancia de peso corporal y en la ingesta diaria. Por otra parte, en el grupo de 20 ppm, los machos no se mostraron afectados; sin embargo, las hembras evidenciaron una moderada disminución en la ganancia de peso corporal y en la ingesta diaria (Kloss & Morrissey, 1990b; citado por IPCS INCHEM, 1998)

Finalmente, en un último ensayo, se administraron dosis de 0; 1; 5 y 22 ppm peso corporal por día durante 90 días.

A partir del mismo se obtuvo temblores, disminución en la ganancia de peso corporal y en la ingesta diaria en aquellos individuos que consumieron la dosis más alta. Así mismo, se observó un incremento en la concentración de nitrógeno úrico en la sangre sin el correspondiente aumento de creatinina.

Además, las hembras mostraron una disminución en los valores de linfocitos. Adicionalmente, se dio un ligero incremento en la gravedad específica de la orina (tanto en machos como en hembras); en el recuento de eritrocitos (machos), proteínas y albúmina (hembras) y una ligera disminución en el volumen de la orina (machos y hembras), probablemente, como efecto secundario de la disminución en la ingesta de alimento y agua.

Por otra parte, las hembras también mostraron un incremento en el peso relativo y absoluto de órganos tales como: hígado, útero, glándula pituitaria y adrenal; así como una disminución en el peso de ovarios, bazo y órgano linfoide.

Los machos por su parte, mostraron aumento en el peso de la glándula adrenal y una disminución en el peso del bazo, la próstata y el órgano linfoide.

Después de exámenes histopatológicos, se observó la interrupción en la maduración folicular ovárica normal en 15 de 20 hembras a la dosis más alta y en el útero de 4 animales se observó una metaplasia del endometrio. Estos efectos son indicativos de un desequilibrio entre los niveles de estrógeno y progesterona.

Finalmente, no se observaron cambios significativos en el cerebro o en la columna vertebral, mientras que en los nervios ciáticos se observó una ligera degeneración. El nivel al cual no se mostraron efectos fue de 5 ppm peso corporal por día (Kloss *et al.*, 1990a; citado por IPCS INCHEM, 1998)

Genotoxicidad

En ensayos que se realizaron en cepas de *S. typhinaurium* y *E. coli* no se observó evidencias mutación inversa, trabajando con concentraciones de 100 a 10.000 µg/plato de eprinomectina. Así mismo, no se evidenció la aparición de alteraciones citogenéticas, mutaciones génicas, daño en general en el ADN ni formaciones de micronúcleos en células de hamsters y ratones (IPCS INCHEM, 1998)

Efectos carcinogénicos

Debido a que la eprinomectina no presenta en su estructura química grupos con propiedades tóxicas y que avermectinas relacionadas y estructuralmente semejantes como la emamectina y la abamectina no presentan efectos carcinogénicos sobre ratas ni ratones, el Comité de expertos de la FAO/WHO en aditivos alimenticios (JECFA por sus siglas en inglés) concluyó que la eprinomectina tampoco se considera como un compuesto carcinogénico

Además; esta conclusión se sustenta en los resultados negativos de los análisis de genotoxicidad tanto *in vitro* como *in vivo*.

Toxicidad reproductiva

Se realizó un estudio para determinar la existencia de toxicidad en la reproducción de animales tratados. Para ello se trabajó con ratas hembras a las cuales se les administró dosis de 0, 7, 36, y 180 ppm por día desde el día cero de gestación hasta el día 21 de lactancia. Dichas hembras fueron apareadas con machos sin tratar y se optó por el parto natural. Finalmente las madres y las crías fueron sacrificadas dos días después del día 21 de lactancia.

De este estudio se obtuvo que las madres a las que se les suministró la dosis menor no mostraron ningún efecto producto del tratamiento. Éstas no mostraron abortos ni variaciones en la duración del periodo de gestación.

Por otra parte, las hembras de la dosis intermedia, mostraron un aumento en su peso corporal durante los días 0 -20 de lactancia; debido a la no pérdida de éste durante los días 8-12, como es lo normal.

No obstante, en la dosis más alta se observó una disminución marcada en el peso corporal de las madres en comparación con los controles; así como una disminución en el consumo de alimento durante los días 0 -8 de gestación y 0-4 de lactancia. Estos animales fueron sacrificados antes del octavo día de lactancia debido a la elevada tasa de mortalidad de las crías.

Así mismo, se observaron descensos en las tasas de fecundidad, número de implantes por hembra, porcentajes de sobrevivencia post implantación y en el número de crías vivas por camada (Cukierski, 1990a; citado por IPCS INCHEM, 1998).

Estudios especiales en animales blanco

La seguridad de uso de la formula comercial Eprinex Pour-On (la cual contiene eprinomectina en Migliol 840 y 0,01% hidroxitolueno butilado) fue evaluada en terneros y animales de producción mediante aplicaciones tópicas del mismo.

En terneros de ocho semanas se evaluaron aplicaciones de tres a cinco veces mayor la dosis recomendada. Estas aplicaciones se realizaron en tres ocasiones en intervalos de 7 días. Por otra parte, se trataron terneros de un año de edad con una dosis diez veces mayor a la recomendada. Los toros de producción fueron tratados con una dosis tres veces mayor y las vacas en

producción fueron tratadas con una dosis al menos tres veces mayor a la recomendada durante el ciclo reproductivo.

En todos los casos, la eprinomectina fue tolerada satisfactoriamente y no se presentaron efectos adversos (Gogolewski, 1994; Bierschwal, 1995; Bridi, 1995; Pitt, 1995; citado por IPCS INCHEM, 1998).

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

La eprinomectina ha sido extensamente probada en Oncocercosis humana y en la actualidad se le considera como una excelente alternativa para el manejo de estos casos.

Los reportes hechos por Aziz et al y publicados en 1982 han demostrado mucho éxito en el tratamiento de esta filaria humana a dosis de 200 mcg/kg sin mostrar reacciones secundarias en los pacientes.

En relación con la presencia de residuos en la intoxicación en humanos, es preciso revisar los aspectos anotados en los apartados especiales para residuos de este formulario.

ECOTOXICIDAD

El producto es perjudicial para peces y vida acuática. No contamine superficies de agua con el producto o envases usados.

Eprinomectina: En general se le atribuyen a las ivermectinas un importante impacto sobre la flora y la fauna terrestre; sin embargo, está comprobado que en la Eprinomectina por su escasa eliminación en leche y carne se le atribuyen mínimos efectos sobre el ambiente.

CLASIFICACIÓN TOXICOLÓGICA

Tóxico.

EFFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADOS

La literatura científica no reporta efectos teratogénicos ni mutagénicos a la dosis recomendada de 200 ug/kg/peso vivo.

CONTROLES SOBRE RESIDUOS

Ingesta diaria admisible: 0-0.01 mg/kg

Límite máximo de residuos: Músculo, grasa y leche 30 ug/kg, hígado 600 ug/kg. Riñón 100 ug/kg.

Tiempo de retiro (carne)

Cero días.

Tiempo de retiro (leche, huevos)

Cero 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

Temperatura de conservación: entre 0 – 30°C. Mantenga la botella dentro de ésta caja para proteger de la luz.

Mantenga ésta y todas las drogas fuera del alcance de los niños.

Tiempo de estabilidad en el agua de bebida

No procede.

CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO

Temperaturas mayores de 30°C.

CONSERVACION CORRECTA DEL PRODUCTO

Temperatura de conservación: entre 0 – 30°C. Mantenga la botella dentro de la caja para proteger de la luz.