

FICHA TÉCNICA

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO

FENICLOR 10%

CLASIFICACIÓN

Antibiótico.

FORMA FARMACEUTICA Y DE PRESENTACIÓN

Solución oral al 10%.

Envases de 100 ml, 1 Litro y 5 Litros.

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada 100 ml contienen:

Florfenicol 100% 10.0% p/v

Vehiculos c.s.p.

INDICACIONES DE USO

Principales y/o complementarios

Para el tratamiento de enfermedades infecciosas del tracto respiratorio en aves.

Agentes etiológicos susceptibles

Los agentes etiológicos más importantes sobre los que el florfenicol posee acción son los siguientes:

Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida, Haemophilus somnus y Actinobacillus pleuropneumoniae.

In vitro eficaz contra: *Escherichia coli, Salmonella spp, Moraxella spp, Klebsiella spp, Streptococcus agalactiae, Dysagalactiae, Streptococcus uberis.*

Especies animales a las que se destina, uso en instalaciones, equipos

Aves y Cerdos.

VIAS Y FORMA DE ADMINISTRACION

Solución para administración oral.

PREPARACION DEL PRODUCTO PARA SU USO

Por ser una solución homogénea no requiere de preparación previa alguna.

DURACION MAXIMA DESPUES DE SU RECONSTITUCION

Preferiblemente la solución preparada debe consumirse durante las 24 horas posteriores a su reconstitución.

DOSIFICACION

Dosificación de los principios activos

Aves: 20 mg/kg

Cerdos: 10 mg/kg

Dosificación del producto formulado

Aves: 20 mg/kg

Cerdos: 10 mg/kg

Intervalo entre dosis

Aves: 20 mg/kg de peso durante 3 días.

Cerdos: 10 mg/kg de peso durante 3 - 5 días.

Duración del tratamiento

Aves: 3 días.

Cerdos: 3 - 5 días.

Margen de seguridad

Administrado oralmente el **Florfenicol** en ratas no ha evidenciado signos tóxicos por encima de 2000 mg/kg de peso. Otros estudios no han demostrado efectos adversos 1, 3 y 15 veces la dosis recomendada, reportándose únicamente pérdida de apetito pasajera y diarreas esporádicas.

FARMACOCINETICA DEL PRODUCTO

Una vez administrado el **Florfenicol** debido a su alta capacidad de atravesar fácilmente las barreras celulares y su bajo porcentaje de unión proteica, alcanza concentraciones eficaces en secreciones bronquiales y suero en 1.5 ó

2 horas incluyendo LFR (líquido céfalo-raquídeo) y humor acuoso. Tiene un amplio volumen de distribución dada la naturaleza lipofílica del Florfenicol.

Su metabolización es primordialmente hepática por conjugación con el ácido glucorónico. Los metabolitos son inactivos y se excretan principalmente por heces y orina.

FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO

El ***Florfenicol*** es un inhibidor de la enzima peptidiltransferasa uniéndose a un sitio receptor en la sub-unidad 70s ribosomal. Su mecanismo es muy similar al cloranfenicol, diferenciándose en el sitio ribosomal ya que este tiene selección sobre el 50 s.

EFFECTOS COLATERALES ANTAGONISMOS

Contraindicaciones y limitaciones de uso

Estudios de tolerancia han determinado algún grado de pérdida de apetito sobre todo en animales con peso superior a 160 kg. En cerdos también se ha observado reblandecimiento de heces.

Precauciones antes, durante y después del tratamiento

No utilizar en animales preñados por carencia de estudios que confirmen su seguridad.

INTOXICACION Y SOBREDOSIS EN ANIMALES

Estudios de toxicidad conducidos en ratones de 13 semanas y en ratas de 7, 14, 28 días y 13 y 52 semanas y en perros durante 14 y 28 días y 52 semanas. Los efectos importados en los roedores incluyen cambios hematológicos y atrofia testicular. En perros fue observado un aumento en el peso del hígado.

Estos estudios se realizaron con un nivel de dosificación de 2000 mg/kg de peso.

En términos generales cuando el producto es administrado en bovinos, cerdos y aves a los niveles recomendados entre 20 y 10 mg/kg no producen reacciones tóxicas.

INTOXICACIONES EN EL HOMBRE

Los cambios que han realizado en la molécula de cloranfenicol sustituyendo un grupo Nitro por uno metil-sulfonil hacen que el **Florfenicol** no cuente con los problemas de anemia aplásica irreversible relacionados con el cloranfenicol.

EFFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADOS

Declarar efectos adversos en dosis indicada Los resultados de un estudio de multi-generación y de un estudio de 52 semanas en ratas revelaron que las dosis orales de **Florfenicol** tuvieron efectos adversos en el sistema reproductivo del macho con un NOEL de 1 mg/kg de peso corporal. Se realizaron varios estudios teratogénicos en ratones (0, 1, 3, 60 mg/kg de peso corporal/día) y en ratas (0, 4, 12, 40 mg/kg de peso corporal/día). Altas dosis produjeron efectos maternos y retraso en la osificación.

Los NOEL para maternotoxicidad fueron 3 mg/kg de peso corporal/día para ratones y 4 mg/kg de peso corporal/día para ratas. El **Florfenicol** no produjo malformación fetal a cualquier dosis y no mostró potencial para embrio o fetotoxicidad.

Las propiedades mutagénicas o genotóxicas de **Florfenicol** han sido estudiadas con 8 pruebas *in vitro* e *in vivo*. El Ensayo de Aberración Cromosómica (CHO) demostró un aumento de aberraciones cromosómicas en la dosis más alta (2500 ug/ml) y un leve aumento de endoreplicación a 1250 y 2500 ug/ml en presencia de una mezcla de S9. A 2500 ug/ml se observó una severa citotoxicidad (70% de inhibición del crecimiento celular) y el objeto de prueba precipitó en el medio (625 ug/ml y valores más altos). A medida que la citotoxicidad pasa el 50%, la respuesta positiva no puede tomarse en cuenta.

Ya que las pruebas *in vitro* para mutación genética en células de sistemas bacteriales y mamíferos fueron constantemente negativas, y como los estudios *in vivo* de micronúcleo y de aberraciones cromosómicas en la médula ósea fueron también negativos, se considera al **Florfenicol** como no genotóxico.

Se llevaron a cabo dos estudios de carcinogenicidad en ratones (0, 20, 100, 200 mg/kg peso corporal/día durante 104 semanas) y en ratas (0, 3, 12, 48 mg/kg peso corporal/día durante 104 semanas). En estos dos estudios la mortalidad fue alta (cerca del 60%). En ratones, dos efectos tóxicos

atribuibles al tratamiento fueron descritos: el primero, en el sistema reproductivo masculino en los ratones expuestos a 200 mg/kg peso corporal, y el segundo, en el hígado (tumores hepatocelulares benignos). En el hígado, la incidencia de tumores fue dentro de los controles históricos. Sin embargo, en este estudio, la incidencia en el grupo concurrente fue inusualmente bajo (cero). En ratas, los efectos más obvios fueron observados en las pruebas: atrofia del epidermis, un aumento en la incidencia de tumores no malignos intersticiales en células.

El potencial para el **Florfenicol** para causar discrasias en sangre, como anemia aplásica, en humanos fue discutida en relación con los compuestos químicamente relacionados cloramfenicol y tiamfenicol.

Los datos aportados para apoyar una hipótesis de que éstas moléculas necesitaban un grupo nitro para causar las discrasias en sangre, fueron insuficientes por si mismas para inequívocamente probar que el **Florfenicol** no tiene potencial para causar estos efectos.

Datos epidemiológicos humanos no pueden ser usados para demostrar la seguridad del **Florfenicol** ya que el mismo no ha sido usado en medicina humana. Sin embargo, el grupo de trabajo concluyó que es altamente improbable que residuos resultantes del uso veterinario del **Florfenicol** pueda causar discrasias serias en sangre en consumidores.

El NOEL toxicológico de 1 mg/kg de peso corporal, derivado de los resultados de un estudio de toxicidad oral en 52 semanas en perros, conducirá a un ADI toxicológico de 0-0.010 mg/kg peso corporal/día (i.e. 500 ug por persona por día) después de aplicar un factor de seguridad de 100.

CONTROLES SOBRE RESIDUOS

Ingesta diaria admisible y límite máximo de residuos

La sensibilidad al **Florfenicol** y sus metabolitos a las cepas bacterianas que constituyen la flora intestinal normal fue probada por exámenes *in vitro*.

Los datos disponibles indican que los metabolitos del **Florfenicol** tienen actividad microbiológica despreciable comparada del compuesto de partida **Florfenicol** (florfenicol-amina aproximadamente 90 veces menos activo, florfenicol-alcohol aproximadamente 30 veces menos activo, florfenicol-oxámico no activo del todo). El único residuo microbiológicamente activo relevante es **Florfenicol**.

La población bacteriana incluyó 10 organismos aislados de cada una de las 10 género/especie, representativas de la flora intestinal humana. Como no fue posible definir los valores para los factores de seguridad CF1 y CF2, el ADI microbiológico, basado en el valor MIC para los microorganismos más sensibles (0.36 ug/ml para Fusobacterium sp) se estableció lo siguiente:

$$\begin{aligned} \text{ADI Microbiológico} &= \frac{\text{MIC} \times \text{materia fecal}}{\text{Fracción de peso corporal} \times \text{dosis oral promedio disponible para humano microorganismos.}} \\ &= 0.36 \times 150 = 180 \text{ ug/persona/día} \\ &= 3 \text{ ug/kg peso corporal} \end{aligned}$$

A medida que el ADI microbiológico es menor que el toxicológico, el ADI microbiológico fue reservado para establecer los MRL, que serán basados en un estimado de la actividad microbiológica de los residuos.

Tiempo de retiro (carne)

No deben sacrificarse animales para consumo humano hasta 5 días después del último tratamiento.

Tiempo de retiro (leche, huevos)

No administrarse en aves ponedoras en producción.

PRECAUCIONES GENERALES

Forma adecuada de almacenamiento, transporte y destrucción del producto

Los envases vacíos del producto deben enjuagarse con agua tres veces y las aguas de lavado vertidas en los tanques de mezcla. Una vez bien lavados deben perforarse, molerse o romperse y enterrarlos en terrenos apropiados a una profundidad no menor de 40 cm del borde superior del envase, lejos de viviendas, y fuentes de agua. Los envases vacíos de plástico deben enjuagarse y pueden ser incinerados.

Tiempo de estabilidad en el agua de bebida

A temperaturas que oscilan entre 20 y 30°C su vida media em solución es de 24 horas.



CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO

Temperaturas superiores a 40°C pueden hacer variar aspectos físicos de la fórmula.

CONSERVACION CORRECTA DEL PRODUCTO

Conservar en su envase original y dentro de su caja.

VIGENCIA DEL PRODUCTO

Vigencia 4 años.