

# SPECTRAMAST® LC

## Suspensão Estéril (Cloridrato de Ceftiofur).



<b>ATENÇÃO: OBEDECER AOS SEQUINTES PERÍODOS DE CARÊNCIA</b> <b>BOVINOS:</b> ABATE: O ABATE DOS ANIMAIS TRATADOS SOMENTE DEVE SER REALIZADO 02 DIAS APÓS A ÚLTIMA APLICAÇÃO. <b>LEITE:</b> O LEITE DOS ANIMAIS TRATADOS SOMENTE DEVE SER CONSUMIDO 72 HORAS APÓS A ÚLTIMA APLICAÇÃO.
---

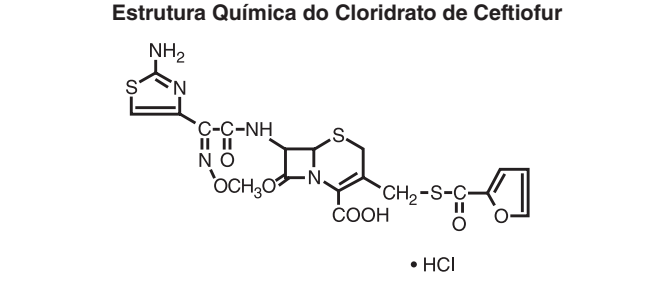
A UTILIZAÇÃO DO PRODUTO EM CONDIÇÕES DIFERENTES DAS INDICADAS NESTA BULA PODE CAUSAR A PRESENÇA DE RESÍDUOS ACIMA DOS LIMITES APROVADOS, TORNANDO O ALIMENTO DE ORIGEM ANIMAL IMPRÓPRIO PARA O CONSUMO.

**USO VETERINÁRIO**

Somente para infusão intramamária em vacas lactantes.

**Descrição:**

Cloridrato de ceftiofur é um antibiótico da família das cefalosporinas.



**Nome Químico do Cloridrato de Ceftiofur:**

5-Thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7-[[2-(2-amino-4-thiazolyl) -2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[2-furanylcarbonyl]thio methyl]-8-oxo, hydrochloride.

SPECTRAMAST® LC Suspensão Estéril (Cloridrato de Ceftiofur) é uma suspensão oleosa.

Cada seringa descartável PLASTET® de 10 mL contém:

Cloridrato de Ceftiofur (como sal clorídrico) ..... 125 mg
Cera microcristalina ..... 700 mg
Labrafil M 1944 CS..... 500 mg
Óleo de semente de algodão q.s.p..... 10 mL

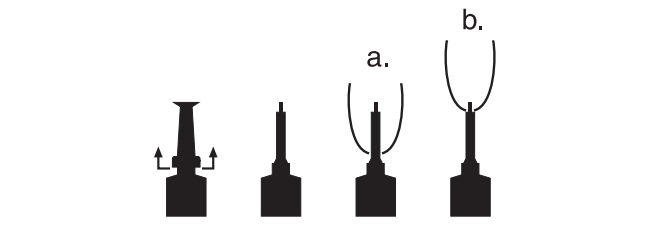
**Indicação:**

**SPECTRAMAST® LC Suspensão Estéril (Cloridrato de Ceftiofur)**, é indicada para o tratamento clínico da mastite em vacas leiteiras lactantes, associada com *Staphylococcus* coagulase-negativa, *Streptococcus dysgalactiae*, e *Escherichia coli*. Vacas com sinais clínicos sistêmicos causados pela mastite devem receber uma outra terapia apropriada sob orientação de um médico veterinário.

**Instruções para uso da seringa descartável PLASTET®:**

A seringa oferece a opção tradicional de inserção total da cânula ou inserção parcial da cânula, que não deve ultrapassar 1/8 de polegada da cânula, conforme relatado por Eberhart, R.J. et.al.1987. Conceitos Atuais da Mastite Bovina, 3ª Edição, Conselho Nacional de Mastite, Arlington, VA.

- Inserção total:** Remover a ponta vermelha puxando-a para cima conforme demonstrado a seguir. Introduzir cuidadosamente a cânula completa no canal do teto e infundir o produto.
- Inserção parcial:** Remover a ponta vermelha puxando-a para cima conforme demonstrado. Introduzir cuidadosamente a ponta branca no canal do teto e infundir o produto.



**Modo de Usar e Dosagem:**

Lavar completamente os tetos com água morna contendo anti-séptico apropriado. Secar bem e esgotar totalmente o úbere. Limpar a extremidade do teto afetado usando lenços individuais com álcool para cada teto. Escolher o comprimento da inserção desejado (total ou parcial) e introduzir a extremidade da seringa no canal do teto. Empurrar o êmbolo da seringa a fim de administrar todo o conteúdo e, massagear o quarto para a distribuição da suspensão na cisterna de leite. Introduzir uma (1) seringa em cada quarto afetado. Repetir este tratamento após 24 horas. Para terapia prolongada, o tratamento deve ser repetido uma vez ao dia até 8 dias consecutivos.

**Re-infecção:** Após um tratamento com sucesso, praticar medidas de segurança mecânica e sanitária e bom manejo do rebanho, a fim de evitar re-infecções. Vacas contaminadas devem ser examinadas cuidadosamente para se detectar recorrência da infecção e possível propagação para outros animais.

**Contra-indicação:**

Como com todas as drogas, o uso do SPECTRAMAST® LC Suspensão Estéril (Cloridrato de Ceftiofur) é contra indicado para animais com hipersensibilidade à droga.

**Advertência:**

Penicilinas e cefalosporinas podem causar reações alérgicas em pessoas sensíveis. Exposições tóxicas a tais antimicrobianos, incluindo o ceftiofur, podem causar em algumas pessoas reações alérgicas, de moderadas a severas. Exposição repetida ou prolongada pode levar a uma sensibilização. Evitar contato direto do produto com a pele, olhos, boca e roupas. Sensibilização da pele pode ser evitada através do uso de luvas de látex.

Pessoas com conhecida hipersensibilidade a penicilinas ou cefalosporinas, devem evitar exposição a este produto.

No caso de exposição acidental nos olhos, enxaguar com água por 15 minutos. No caso de exposição acidental na pele, lavar com água e sabão. Retirar a roupa contaminada. Se ocorrerem reações alérgicas (ex. erupção da pele, urticária, dificuldade respiratória) procure atendimento médico.

**Descarte o recipiente vazio: Não reutilizar.**

**Manter fora do alcance de crianças e de animais domésticos.**

**Advertência sobre resíduo:**

O uso deste produto em dosagem diferente da indicada poderá resultar em resíduos violatórios.

**Precaução:**

Depois da infusão intramamária com antibióticos em vacas lactantes, o leite obtido durante o tratamento e durante o período de descarte deve ser descartado adequadamente e não alimentar os bezerrros.

**Microbiologia:**

Ceftiofur é um antibiótico pertencente às cefalosporinas de amplo espectro que exerce seu efeito através da inibição da síntese da parede da célula bacteriana. Como outros agentes antimicrobianos β-lactâmicos, as cefalosporinas inibem a síntese da parede das células pela interferência com as enzimas essenciais na síntese de peptidoglicanos. Este efeito resulta em lise da célula bacteriana e confirmando a natureza bactericida destes agentes. Ceftiofur demonstrou atividade *in vitro* contra bactérias isoladas de casos clínicos e isoladas provenientes de laboratórios de diagnósticos. Os resultados dos testes de susceptibilidade estão apresentados na Tabela 1 e Tabela 2.

<b>Tabela 1 –Valores de Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) de Ceftiofur sobre isolados conforme Estudos de Campo de Avaliação Clínica da Mastite em Vacas Leiteiras nos USA, durante 2000.</b>			
Patógeno	Número de Isolados	CIM <sub>90</sub> * (µg/mL)	Variação CIM (µg/mL)
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo	33	1,0	≤0,06–2,0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	32	≤0,06	≤0,06–0,5
<i>Escherichia coli</i>	35	0,5	≤0,06–1,0

\* CIM para 90% dos isolados.

<b>Tabela 2 –Valores CIM* de Ceftiofur para patógenos da mastite conforme laboratórios de diagnóstico nos USA e Canadá.</b>				
Organismo	Número	Data isolado	CIM <sub>90</sub> ** (µg/mL)	Variação CIM (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	135	1991–1992	1,0	0,13 a 2,0
	10	1993	1,0	0,25 a 1,0
	107	1995	1,0	0,25 a 2,0
	61	2000	1,0	≤0,06 a 2,0
<i>Staphylococci</i> coagulase-negativo	139	2000–2001	1,0	≤0,06 a 2,0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	15	1991–1992	1,0	≤0,06 a 2,0
	15	1993	≤0,0039	Nenhuma variação†
	152	1997–1999	0,25	0,25 a 4,0
<i>Streptococcus uberis</i>	64	2000	≤0,06	≤0,06 a 0,5
	22	1991–1992	0,5	≤0,06 a 4,0
	15	1993	0,03	≤0,0039 a 0,06
	133	1997–1999	0,5	0,5 a 8,0
	20	2000	1,0	<0,06 a 2,0
<i>Escherichia coli</i>	39	1991–1992	1,0	0,25 a 1,0
	40	1993	0,5	0,13 a 1,0
	52	2000	0,5	≤0,06 a 1,0

\* Os dados *in vitro* acima são válidos, porém seu significado clínico é desconhecido.

\*\* CIM para 90% dos isolados.

† Nenhuma variação, todos isolados apresentaram o mesmo valor.

Baseado na farmacocinética, nos estudos de eficácia clínica e de resíduo no leite, em vacas leiteiras após infusão intramamária de ceftiofur e na CIM e dados de difusão em disco (30µg) dos patógenos da mastite, são recomendados pelo Comitê Nacional dos Padrões de

Laboratório Clínico (NCCLS), os seguintes limiares apresentados na Tabela 3.

<b>Tabela 3 – Critérios atuais de interpretação do Ceftiofur estabelecidos pelo NCCLS para Mastite Bovina.</b>							
Organismos da Mastite Bovina	Conteúdo do Disco	Halo (mm)			Limiar de CIM (µg/mL)		
		S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> <i>Streptococcus uberis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i>	30 µg	≥21	18–20	≤17	≤2,0	4,0	≥8,0

**S** = Susceptível; **I** = Intermediário; **R** = Resistente

Procedimentos padronizados requerem o uso de organismos de laboratório de controle, tanto para as técnicas padronizadas de difusão quanto para as técnicas padronizadas de diluição. O disco de 30 µg de ceftiofur sódico deve oferecer a seguinte faixa de diâmetro do halo de inibição e o ceftiofur sódico pó de referencia padrão (ou disco) deve fornecer os seguintes valores CIM para a cepa de referência. Os discos de ceftiofur sódico ou pó de referencia padrão são apropriados para o cloridrato de ceftiofur (Tabela 4).

<b>Tabela 4 – Variações Aceitáveis do Controle de Qualidade do Ceftiofur contra as cepas de referência do American Type of Culture Collection (ATCC) recomendadas pelo NCCLS.</b>		
Nome do Organismo (ATCC Nº)	Diâmetro do halo (mm) (conteúdo do Disco 30 µg/mL)	Variação CIM (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i> (25922)	26–31	0,25–1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (29213)	—	0,25–1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (25923)	27–31	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27853)	14–18	16,0–64,0

**Eficácia:**

De 1.999 até 2.000, a eficácia de ceftiofur foi demonstrada em um estudo crítico de campo em vacas leiteiras lactantes com mastite clínica em um quarto de vários locais. Ceftiofur foi formulado em uma suspensão estéril estável de óleo de semente de algodão manufaturado em conformidade com o GMP. Vacas com mastite eram incluídas no estudo, se o leite apresentasse aspecto anormal (coágulo, flocos ou secreção aquosa) ou apresentasse o úbere inchado, quente, dolorido ou avermelhado e, se o leite estivesse ainda visualmente anormal, mas o Califórnia Mastitis Test (CMT) apresentasse resultados de ≥2. Um total de 352 vacas de 13 localidades foram incluídas no estudo. As vacas foram designadas para um dos três grupos de tratamento: grupo controle não tratado, grupo tratado com 62,5 mg e grupo tratado com 125 mg de ceftiofur. Cada grupo de tratamento recebeu uma infusão intramamária no quarto afetado, duas vezes com um intervalo de 24 horas. O grupo controle não tratado não recebeu terapia. Três definições diferentes para a cura foram usadas com propósito de análise: 1) cura clínica definida quando o leite e o úbere voltaram ao normal 14 dias após a última aplicação e permanecendo normal aos 21 dias; 2) cura bacteriana foi definida com ausência do patógeno do pré-tratamento aos 14 e 21 dias pós-tratamento; 3) cura segundo o protocolo do estudo foi definida como ausência do patógeno do

pré-tratamento aos 14 e 21 dias pós-tratamento e retorno do leite e do úbere ao normal, 14 dias após a última aplicação e permanecendo normal aos 21 dias. Trezentas e trinta e sete (337) vacas foram analisadas para taxas de cura clínica, as quais foram 54,7% (64/117) para o grupo controle não tratado comparado com 69,4% (75/108) para o grupo tratado com 62,5 mg e 78,6% (88/112) para o grupo tratado com 125 mg. O índice de cura clínica do grupo tratado com 125 mg foi significativamente maior que o grupo controle não tratado (P=0,002). Cento e quarenta e seis (146) vacas foram analisadas pelos índices de cura bacteriana, os quais foram 41,3% (19/46) para o grupo controle não tratado, 45,6% (21/46) para o grupo tratado com 62,5 mg e 70,4% (38/54) para o grupo tratado com 125 mg de ceftiofur. O índice de cura bacteriana do grupo tratado com 125 mg foi significativamente maior que o grupo controle não tratado (P=0,006). Cento e quarenta e seis (146) vacas foram analisadas pelos índices de cura em conformidade com o protocolo, os quais foram 63,0% (34/54) para o grupo tratado com 125 mg, 41,3% (19/46) para o grupo tratado com 62,5 mg e 23,9% (11/46) para o grupo controle não tratado. O índice de cura da mastite clínica do grupo tratado com 125 mg nesse caso foi significativamente melhor do que o grupo controle não tratado (P< 0,001). Deste modo, 125 mg de ceftiofur administrado via infusão intramamária, duas vezes, com um intervalo de 24 horas foi eficaz no tratamento da mastite clínica de vacas leiteiras lactantes associada com *Staphylococcus* coagulase-negativa (CSN), *Streptococcus dysgalactiae* e *Escherichia coli*.

**Segurança do animal:**

Um estudo crítico GLP de irritação do úbere em 40 vacas foi conduzido para avaliar a irritação do úbere após infusão intramamária diária de uma suspensão oleosa contendo 125 mg de ceftiofur, por até 8 dias consecutivos. Uma elevação passageira e clinicamente insignificante na contagem de células somáticas no leite (SCC), de <200.000 cel/mL foi observada após infusão em vacas normais, com SCC pré-infusão muito baixa (<10.000 cel/mL). Esta elevação não é inesperada com suspensões oleosas. A duração da terapia não afetou esta elevação. Nenhum sinal clínico de irritação no úbere foi observado durante o estudo, tais como inchaço, dor ou vermelhidão, nem alteração na temperatura do corpo ou na produção do leite. Este estudo crítico GLP demonstrou que esta formulação é clinicamente segura e não irritante para o úbere de vacas leiteiras. Em dois estudos de campo de eficácia clínica em 971 vacas leiteiras lactantes, não houve relato de irritação do úbere ou eventos adversos após a infusão. Coletivamente, estes três estudos demonstraram que a infusão intramamária de uma suspensão oleosa contendo 125 mg de ceftiofur uma vez ao dia em todos os quatro quartos, por até 8 dias consecutivos, é clinicamente seguro e não irritante para o úbere de vacas leiteiras lactantes.

**Depleção de resíduo no tecido e no leite:**

Um estudo de metabolismo de ceftiofur marcado com rádio isótopo forneceu os dados para estabelecer tolerâncias do ceftiofur relacionado a resíduos (como desfuroylceftiofur) no tecido e no leite. Essas tolerâncias são 0,10 ppm no leite; 8,0 ppm no rim; 2,0 ppm no fígado e 1,0 ppm no músculo.

Foram conduzidos dois estudos críticos de declínio de resíduo no leite. Nestes estudos, vacas normais que não tinham mastite receberam 125 mg de ceftiofur por quarto em todos os quatros quartos, duas vezes com um intervalo de 24 horas ou uma vez ao dia por 8 dias consecutivos. Independente da duração do tratamento e usando a tolerância de 0,10 ppm de resíduos relacionados ao ceftiofur no leite, estes estudos demonstram que o leite coletado durante o tratamento (máximo de 8 infusões consecutivas uma vez ao dia) e 72 horas após a última aplicação, não deve ser usado para consumo humano e deve ser descartado.

O estudo crítico de metabolismo fornece dados de declínio de resíduo no tecido. Neste estudo vacas que não tinham mastite receberam 125 mg por quarto duas vezes com um intervalo de 24 horas em todos os quatro quartos. O total de resíduos de ceftiofur nos tecidos foi menor do que as concentrações de segurança estabelecidas para o total de resíduos de ceftiofur nos tecidos tais como rim, fígado e músculo 12 horas após a última infusão. Os dados do total de resíduos não foram coletados para o regime de tratamento de 8 doses. Com referência ao acúmulo potencial de resíduo associado com tratamento prolongado de dose, é feita referência aos estudos de acúmulo total de resíduos, conduzidos com ceftiofur sódico. Nesses estudos, as concentrações totais de resíduo resultante da administração intramuscular de ceftiofur sódico, com dose de 2,2 mg/kg, durante 3 ou 5 dias consecutivos, foram comparáveis, indicando a falta de acúmulo de resíduo com o tratamento prolongado. Esses dados coletivamente sustentam a retirada de zero dia como período de carência pré-abate, independente da duração do tratamento. Adicionalmente, quando as concentrações de resíduo no tecido foram determinadas usando-se o método analítico oficial, elas foram menores do que as tolerâncias estabelecidas para 12 horas após a última infusão, suportando o período de zero dia como período de carência pré-abate.

Entretanto, mais recentemente, foi aprovada nos Estados Unidos uma redução do Limite Máximo de Resíduo de 8,0 ppm para 0,4 ppm no rim (tecido alvo) de bovino tratado. Assim, foi também aprovado um período de retirada pré-abate de 2 dias após o último tratamento.

**Condições de estocagem:**

Conservar em Temperatura Ambiente (15°C a 30°C) protegido da luz. Manter as seringas na caixa até serem usadas.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO OBRIGATÓRIA E APLICAÇÃO SOB ORIENTAÇÃO DE MÉDICO VETERINÁRIO**

**PRODUTO IMPORTADO**