

## Quinocalf® 15% CDK

### INYECTABLE

FORMULA BACTERICIDA DE ESPECTRO MEJORADO CON ACCION RAPIDA Y PROLONGADA

#### DESCRIPCION

**Quinocalf® 15% CDK** Inyectable es un antibacteriano de la familia de las quinolonas, con formula Taquikinetica (TK) para ejercer efecto bactericida rápido y prolongado, dependiente de la concentración (*Concentration Dependent Killing* o efecto CDK), que integra la actividad microbiologica, propiedades farmacocinéticas-farmacodinamicas (PK/PD) y farmaceuticas con una sola dosis, permitiendo optimizar el éxito clínico y disminuyendo la oportunidad para el desarrollo de resistencia bacteriana, con una gran tolerancia tisular y un comportamiento farmacocinético mejorado por presencia de nutraceutico como auxiliar de formulación.

#### COMPOSICION:

Cada mL contiene:

Enrofloxacin 150 mg

#### QUÍMICA

**Nombre quimico:** Acido -1- Ciclopropil -7- ( 4 Etil-1 piperacilil) -6- Fluoro -1,4 Dihidro -4- Oxo -3- Quinolin -Carboxilico.

**Peso Molecular:** 359.40

**Nombre generico:** Enrofloxacin o Enrofloxacin

**Origen:** **Quinocalf® 15% CDK** químicamente pertenece al grupo de los derivados del ácido quinolin-carboxilico de la familia de las QUINOLONAS de tercera generación, que constituyen el grupo inhibidores de la Girasa.

La Enrofloxacin es una fluorquinolona derivada del ácido nalidixico, y como todos los compuestos genéricamente llamados quinolonas tiene un núcleo químico básico denominado "dihidroquinolina" o anillo 4-quinolónico. La sustitución con fluor en la posición 6 (dando origen así a las fluorquinolonas) fue el cambio que representó un salto cualitativo en el desarrollo de estos compuestos. Con ello se mejoró la unión a su enzima diana, la DNA girasa bacteriana, y se aumentó la penetración celular hasta 70 veces con respecto a las quinolonas que no tienen fluor en esa posición. Además, con esta sustitución se aumentó la eficacia contra patógenos Gram negativos y se amplió el espectro de actividad al actuar contra patógenos Gram positivos. En la posición 7 tiene un anillo 4-metilopiperazin- 1-il, cuyo volumen espacial le confiere mayor potencia con respecto a aquellas quinolonas que tienen moléculas lineales en esa posición.

Por otra parte, la presencia de un grupo etilo en la posición 4 de este anillo parece aumentar la absorción digestiva y la disponibilidad así como lograr que la Enrofloxacin alcance el doble de la concentración plasmática de la ciprofloxacin, la cual tiene una estructura similar pero no posee el mencionado radical. La Enrofloxacin tiene un bajo peso molecular, lo cual favorece su penetración tisular. En su punto isoeléctrico tiene la menor solubilidad y la mayor lipofilia.

#### FARMACOCINETICA (PK)

**Absorción:** La formula Taquikinetica (TK) de **Quinocalf® 15% CDK** le permite ser absorbido inmediata y ampliamente con una biodisponibilidad mayor al 90 % en bovinos y cerdos después de la administración parenteral para alcanzar los parametros farmacocineticos (Cmax, Tmax, AUC) que

desencadenan el efecto CDK. En vacas lecheras alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (similares tanto para la vía SC como IM) dentro de las primeras 4 horas. En un ensayo la biodisponibilidad fue del 82 % luego de la administración IM, y del 100 % luego de la administración SC, siendo esta vía la más recomendada para **Quinocalf® 15% CDK**. La concentración en plasma se incrementa proporcionalmente con la dosis indicando farmacocinética lineal.

**Distribución:** Se distribuye ampliamente por el organismo animal, con grado de unión a las proteínas bajo lo que le permite ser difusible en tejidos y barreras naturales. Alcanza concentraciones terapéuticas en 15 minutos y máximas en suero y tejidos en 1–2 horas (T<sub>max</sub>), estos niveles declinan lentamente y permanecen sobre la concentración inhibitoria mínima. Los parámetros plasmáticos farmacocinéticos determinados después de una aplicación SC se muestra en la Tabla 1.

**Acumulación:** El nivel de **Quinocalf 15% CDK** en los tejidos es significativamente más alto que su concentración en el suero, alcanza concentraciones intracelulares altas en células fagocíticas como macrófagos y polimorfonucleares neutrofilos con un cociente Intra-extracelular de 8 - 10, destruyendo así las bacterias fagocitadas rápidamente (Efecto Post Antibiótico de Actividad Leucocitaria, EPAL). Esta habilidad para concentrarse en fagocitos es responsable de la concentración específica y larga acción de **Quinocalf CDK** en tejidos inflamados.

**Biotransformación:** **Quinocalf® 15% CDK** es biotransformado en el hígado y posiblemente en otros sitios como la ubre o los macrófagos, al metabolito activo Ciprofloxacina, con efecto también CDK y acumulación alta intracelular. Las concentraciones plasmáticas del metabolito con respecto a al fármaco madre (AUC concentración-tiempo) son de 35-55 % en ovejas, 29 % en vacas y 25 % en terneros, lo cual le permite tener un doble efecto terapéutico en los animales. Se ha demostrado que la fagocitosis y la muerte intracelular de *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* es estimulada por la ciprofloxacina.

**Eliminación:** **Quinocalf® 15% CDK** se elimina por vía biliar en un 60% y renal en un 40%, por lo tanto provee altas concentraciones en tractos urinario e intestinal. Existen indicios de que puede ocurrir circulación enterohepática de fluorquinolonas.

**Tabla 1. Parámetros Farmacocinéticos (promedios) estimados después de la administración subcutánea de Quinocalf CDK a 7.5 mg/kg, en ganado de carne.**

Dosis (mg/kg)	n	Analito	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>½</sub> (h)	AUC <sub>0-48</sub> (µg • h/mL)
7.5	8	Enrofloxacin	0.83	5.8	6.4	8.66
		Ciprofloxacina	0.32	6.5	-a	-

-a, no estimado; n, número de animales; C<sub>max</sub>, concentración máxima en suero; t<sub>max</sub>, tiempo de alcanzar el C<sub>max</sub>; t<sub>½</sub>, vida media de eliminación; AUC<sub>0-48</sub>, área de concentración-tiempo, bajo la curva de 0 a 48 horas después de la aplicación.

El volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) es amplio (1.46 L/kg) con una concentración pulmonar de el doble a la del plasma.

#### FARMACODINAMIA (PD)

La molécula diana sobre la que **Quinocalf® 15% CDK** actúa, es la girasa bacteriana, inhibiendo a la misma e impidiendo por lo tanto el proceso de replicación, recombinación y reparación del ADN de la bacteria. El mecanismo de acción es bastante complejo y todavía sin explicación completa.

Una vez dentro de la bacteria, actúan sobre el cromosoma bacteriano, siendo atrapadas por uniones no covalentes en el llamado bolso u ojal de las quinolonas del complejo de la ADN-girasa, que se encarga de la preparación del DNA para la transcripción, a la que inhiben.

La DNA girasa es una Topoisomerasa tipo II, y es la única de su tipo capaz de introducir un superenrollamiento helicoidal negativo dentro de la molécula de DNA, desempeñando un rol crítico en el mantenimiento de la densidad genómica superhelicoidal. **Quinocalf® 15% CDK** inhibe, además, a la Topoisomerasa IV, otra topoisomerasa tipo II esencial en la segregación cromosómica de las células procariotas. Recientes investigaciones han sugerido que en los organismos Gram positivos es esta enzima la principal diana para algunas quinolonas. En algunas especies de bacterias, tales como *E. coli*, la diana principal es la DNA-girasa mientras que en otras, como *S. aureus*, lo es la Topoisomerasa IV. Considerando que estas enzimas tienen funciones algo distintas, es probable que las bacterias difieran en sus respuestas a las quinolonas de acuerdo a cuál sea la diana principal. Todas las quinolonas tienen el mismo mecanismo básico de acción -llamado mecanismo A que requiere RNA y síntesis de proteínas, así como división celular, para ejercer acción bactericida.

Algunas nuevas quinolonas como la Enrofloxacin, exhiben otro mecanismo, llamado B, son capaces de matar bacterias que no se están dividiendo, y en ausencia de síntesis de RNA o proteínas. Y unas pocas quinolonas entre las que se encuentra la Enrofloxacin, mantienen actividad bactericida en ausencia de multiplicación celular, pero requieren síntesis activa de proteínas y RNA. Este es el llamado mecanismo C.

La ciprofloxacina, por ejemplo, muestra los mecanismos A y B contra *E. coli*, pero solamente el A frente a *S. aureus*.

Adicionalmente a los mecanismos expuestos, la Enrofloxacin podría activar proteínas líticas letales, aumentar la hidrofobicidad de la superficie celular, facilitando la penetración de otros antibióticos y hacer más sensibles a los microorganismos a la capacidad fagocítica de los macrófagos.

Se ha demostrado sinergismo en alrededor del 70% de los casos de asociación de las quinolonas con los antibióticos  $\beta$ lactámicos y aminoglucósidos frente a gramnegativos, y con los glucopéptidos sobre grampositivos; sin embargo, presentan antagonismo con la rifampicina frente a *Saphylococcus aureus* y con los aminoglucósidos sobre la especie *Enterococcus faecalis*.

A nivel de la célula animal no causa ninguna alteración porque no posee el sistema enzimático interferido por **Quinocalf® 15% CDK**.

La penetración de la Enrofloxacin de por **Quinocalf® 15% CDK**, en general, es un proceso rápido no saturable y reversible.

#### **ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y CONCEPTO CDK**

**MIC (CIM): Concentración inhibitoria mínima:** Es la concentración del antibiótico requerida para impedir el crecimiento bacteriano a partir de la incubación de  $10^{5-6}$  bacterias en fase de crecimiento rápido, en un medio libre de proteínas con pH 7,2, aerobio, durante un periodo de incubación de una noche.

**MBC: Concentración bactericida mínima:** Se refiere a la concentración al agente antibiótico necesaria para producir una disminución del tamaño original del inóculo bacteriano en un porcentaje mayor o igual al 99.9%. Muchas veces el MIC es equivalente al MBC.

**MAC: Concentración antibacteriana mínima:** Se refiere a la mínima concentración requerida para producir cambios morfológicos en las bacterias. Generalmente corresponde a una fracción del MIC.

**EPAL: Efecto post antibiótico leucocitario:** Es el efecto que ocurre durante el EPA, cuando las bacterias pueden ser más susceptibles a la acción de los fagocitos, que una bacteria que no ha sido expuesta a un antibiótico. También es denominado efecto PALE (*Post Antibiotic Leucocyte Enhancement*)

El mecanismo que determina la aparición de EPA no es bien conocido, probablemente es múltiple e implica una lesión bacteriana no letal. Podríamos decir que es el tiempo que tarda en recuperarse una bacteria de los efectos derivados de su exposición a un antimicrobiano.

La duración del EPA aumenta con las concentraciones del antimicrobiano. La prolongación de la exposición del microorganismo al antimicrobiano también determina un mayor EPA.

**EPA: Efecto post antibiótico:** Se refiere a la supresión persistente del crecimiento bacteriano posterior a una exposición breve al antibiótico. Se presenta en la mayoría de combinaciones en el tratamiento antibacteriano, especialmente en fluoroquinolonas, tetraciclinas. Los inhibidores de la síntesis de pared celular como betalactámicos y vancomicina, tienen un muy corto EPA sobre cocos gram (+) y mínimo sobre gram(-). El EPA de un antimicrobiano es una característica importante, ya que durante esta fase las bacterias son más sensibles a la acción bactericida de los polimorfonucleares y los antimicrobianos que tienen un EPA prolongado permiten una dosificación más espaciada o discontinua, así sucede con la Enrofloxacin.

El EPA para un mismo antibiótico depende del tiempo de exposición, de la concentración y del microorganismo. La Enrofloxacin de **Quinocalf® 15% CDK** actúa como antibióticos concentración – dependientes (*CDK o Concentration Dependent Killing*) para las bacterias Gram negativas. Sin embargo, contra bacterias Gram positivas el efecto es tiempo - dependiente, o una combinación de ambos efectos. Se ha observado que las fluorquinolonas ejercen efecto post antibiótico (EPA) sobre varias cepas bacterianas, incluyendo, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. La ciprofloxacina de **Quinocalf® 15% CDK** y la norfloxacina inducen EPA de 1,8 a 2,4 horas sobre *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, y la marbofloxacina ha demostrado EPA de 2 a 3 horas contra *S. intermedius*. Enrofloxacin tiene un efecto post antibiótico de 1 a 4 horas de duración (según dosis y microorganismo) contra *S. intermedius*, *P. multocida*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium* y *S. aureus*. Aún a concentraciones por debajo de la CIM las fluorquinolonas inhiben la división celular, reducen la tasa de crecimiento bacteriano, inducen cambios en la ultraestructura de la superficie bacteriana que previenen la colonización de tejidos específicos, interfieren en la expresión de factores de virulencia, y aumentan la susceptibilidad de algunos microorganismos a la fagocitosis. Además, durante la fase pos-antibiótica podrían deprimirse algunos de los mecanismos de resistencia bacteriana .

Enrofloxacin de **Quinocalf® 15% CDK** posee efecto sub-CMI prolongado. Estas concentraciones, inferiores a la CMI, aunque no detienen el crecimiento bacteriano, lo reducen y provocan alteraciones morfológicas, inhibiendo la capacidad de adherencia de las bacterias a las mucosas e incrementando su vulnerabilidad frente a los mecanismos de defensa del animal, especialmente a la fagocitosis.

En ocasiones la eficacia de las fluorquinolonas es afectada por el pH del medio. Se ha comprobado menor actividad contra bacterias Gram negativas en medio ácido que en medio básico.

Las fluorquinolonas en general tienen poca actividad contra los anaerobios y son menos eficaces contra anaerobios facultativos desarrollados en condiciones anaeróbicas.

En la tabla 2 se muestran rangos de CIM para microorganismos sensibles. El punto de corte para sensibilidad - resistencia a la Enrofloxacin fue establecido en 2 µg/mL.

El espectro de acción de **Quinocalf® 15% CDK** es muy amplio y comprende bacterias Gram.-positivas, Gram.-negativas, algunas anaerobias y Mycoplasmas.

#### **Valores de MIC (µg/mL) a la Enrofloxacin contra Bacterias y Micoplasmas aisladas de infecciones Naturales.**

<b>Bacteria</b>	<b>No. aislamien</b>	<b>MIC50 **</b>	<b>MIC90**</b>
<i>Actinomyces pyogenes*</i>	105	1	1
<i>Escherichia coli*</i>	100	0.03	0.06
<i>Haemophilus somnus*</i>	104	0.015	0.03

<i>Mycoplasma spp*</i>	124	0.25	0.5
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	121	0.06	0.06
<i>Pasteurella multocida</i>	108	0.015	0.03
<i>Staphylococcus aureus</i>	135		0,12
<i>Corynebacterium pyógenes</i>	29		0,75

\* La significancia clínica in vitro no ha sido bien demostrada.

\*\* El MIC 50% para el 90% de los aislados.

Estudios recientes hacen suponer que las fluoroquinolonas actúan además sobre las membranas bacterianas tanto en la fase de proliferación como de latencia, inclusive contra otros microorganismos como las rickettsias y algunos protozoos. Otros estudios orientan a establecer inclusive el efecto antiinflamatorio de las fluoroquinolonas a través de la inhibición de interleuquinas.

### **MODELOS DE INTEGRACION Y OPTIMIZACION DEL REGIMEN POSOLOGICO, PK/PD**

Al efecto EPA se le une el de las concentraciones subinhibitorias, que en el intervalo entre dosis se pueden producir y que se manifiestan por alteraciones morfológicas y filamentación en las bacterias. Ello conduce a una prolongación del efecto antimicrobiano pues las bacterias durante la fase postantibiótica son más susceptibles a la acción fagocítica y bactericida de los leucocitos (EPAL).

El efecto PK/PD determina el efecto antimicrobiano y el cociente (Ratios)  $AUC_{0-24}:MIC$  (**AUIC**) y el cociente  $MIC/C_{max}$  mayor a 12 es recomendado y determina alta eficacia en los antimicrobianos concentración-dependiente como la Enrofloxacin, que garantiza ampliar el espectro y eficacia con una dosis. La resistencia la disminuyen los antibacterianos concentración-dependiente garantizando un cociente  $AUC_{0-24}:MIC$  por encima de 120 denominado **AUIC** y un cociente  $C_{max}:MIC$  superior a 8. Otros autores recomiendan AUIC mayor a 100 y  $C_{max}:MIC$  mayor a 10.

#### **Resistencia bacteriana**

El amplio espectro de actividad antimicrobiana, y el excelente comportamiento farmacocinético, han hecho de las nuevas fluorquinolonas agentes muy atractivos para el tratamiento de enfermedades infecciosas severas, tanto en el hombre como en los animales. Sin embargo, se ha informado una alarmante tasa de resistencia bacteriana en aislados clínicos humanos, y hay evidencias que indican la emergencia de bacterias resistentes en animales tratados. La resistencia bacteriana a las fluorquinolonas se debe a mutación cromosómica. Hasta el momento no se ha demostrado resistencia mediada por plásmidos, probablemente debido a que las quinolonas inhiben la conjugación. Tampoco se ha descrito inactivación de quinolonas y fluorquinolonas por enzimas microbianas.

La mutación cromosómica confiere resistencia a las quinolonas por varios mecanismos: (a) alteración de las enzimas blanco; (b) alteración en la permeabilidad de la membrana celular, y (c) mecanismo de expulsión activa. El principal mecanismo de resistencia a las fluorquinolonas se debe a alteraciones en las enzimas diana, y se origina en mutaciones espontáneas de los genes *gyrA* y *gyrB* que codifican las subunidades de la DNA girasa, y en los genes *parC* (*griA*) y *parE* (*griB*) que codifican las subunidades de la topoisomerasa IV. La resistencia puede deberse a mutaciones puntuales en uno o más genes, a mutaciones en más de un sitio del mismo gen, o a mutaciones múltiples, particularmente en *gyrA* y *parC* (*griA*) en forma simultánea.

El mecanismo de resistencia por impermeabilidad se ha descrito únicamente en las bacterias Gram negativas y se produce por disminución en la expresión de algún tipo de proteína de la membrana externa (porinas OmpF, OmpC en *E. coli*), o debido a modificaciones de los lipopolisacáridos. Esto resulta en una menor acumulación del antimicrobiano, y en una consecuente disminución de la susceptibilidad microbiana.

Algunas bacterias expresan sistemas de eflujo activo codificados cromosómicamente, que expulsan quinolonas desde el interior.

### **ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES EN LA BACTERIA DURANTE EL EFECTO EPA Y EFECTO CDK**

La observación de las bacterias por microscopía electrónica, durante el tiempo que dura la fase EPA, ha puesto de manifiesto que las células están alteradas morfológicamente, adoptando formas globosas o filamentosas, después de la exposición al antimicrobiano. Estas alteraciones difieren según el binomio bacteria-antimicrobiano y se producen incluso a concentraciones subinhibitorias.

La ciprofloxacino, un metabolito activo de la enrofloxacina en animales domésticos (Bovinos, caninos, Ovinos, etc) produce una hinchazón de las bacterias con formación de vacuolas en el citoplasma en la mayoría de los *S. aureus* durante la fase EPA. Inmediatamente después de la eliminación del antimicrobiano se observan dos patrones estructurales, uno formado por unas pocas células pequeñas con citoplasma electrodens, que representaría a las células no dañadas, y otro formado por un gran número de células anormalmente hinchadas que representan a las bacterias dañadas. Esto indica que las modificaciones en la forma de la bacteria no son uniformes en todos los microorganismos tratados y que la acción antimicrobiana probablemente es un efecto individual, que afecta al microorganismo en diferentes grados y no a toda la población. Esta diferencia se debe a que la población bacteriana está formada por bacterias en distintas fases de crecimiento durante la exposición al antimicrobiano.

Sobre los microorganismos gramnegativos, como *P. aeruginosa* y *E. coli*, el ciprofloxacino induce la formación de células globoides que no revierten a su estado estructural normal hasta pasados más de 180 minutos desde el recrecimiento normal de la bacteria.

### **Alteración de los factores de virulencia bacteriana**

La virulencia bacteriana es una reacción que resulta de la interacción de la bacteria y su hospedador. Cuando un antimicrobiano interacciona con una bacteria altera sus características fisiológicas haciéndola más vulnerable al sistema de defensa inmunitario del hospedador. Los factores de virulencia que se ven afectados son la actividad hemolítica, la adherencia, la hidrofobicidad de la superficie celular, la invasión tisular, la producción de productos metabólicos celulares (toxinas y sustancias o enzimas degradantes de antibióticos) y la sensibilidad a la acción bactericida de los leucocitos humanos.

#### **Actividad hemolítica**

Algunas bacterias producen hemolisinas, enzimas que inducen la liberación de hemoglobina de los eritrocitos del hospedador. La acumulación de hemoglobina, liberada desde el interior de los eritrocitos, se conoce con el nombre de actividad hemolítica y puede ser medida por espectrofotometría.

Las bacterias productoras de hemolisinas tienen inhibido durante la fase EPA el sistema productor de estas enzimas. La producción de concentraciones normales se logra después de varias horas de haber recuperado el crecimiento normal de la bacteria.

La alteración de la actividad hemolítica de las bacterias durante la fase EPA se ha estudiado, principalmente, con las quinolonas sobre *E. coli*.

#### **Adherencia celular**

La proliferación y la adherencia de las bacterias sobre los sistemas biológicos de su hospedador también se ven afectadas tras verse expuestas a la acción de los antimicrobianos. Schmitt y cols. (56) observaron que la adherencia y la colonización sobre prótesis vasculares de *Staphylococcus epidermidis* expuesto a la acción de la con enoxacino y CI-960 sobre *E. coli*.

#### **Producción de toxinas**

La síntesis de los factores de virulencia en *P. aeruginosa*, tales como proteasas y exotoxina A, se ve considerablemente reducida después de la exposición a concentraciones subinhibitorias de ciprofloxacino, metabolito activo de la Enrofloxacina de **Quinocalf® 15% CDK**. El grado de inhibición

en la producción de proteasas es dependiente de la cepa. Este es un efecto importante en mastitis en vacas por *E. coli* ya que la producción de endotoxinas causa regresión del cuerpo luteo y problemas reproductivos.

#### INDICACIONES

**Quinocalf® 15% CDK** es un Bactericida de acción prolongada, de amplio espectro, para el tratamiento y control de enfermedades infecciosas en de vías aereas y mastitis en bovinos. Como indicación of label, en ovinos, caprinos, cerdos, perros y gatos producidas por los gérmenes sensibles mencionados.

BOVINOS: Infecciones del aparato respiratorio: Bronquitis, Neumonías, Bronconeumonías, Complejo neumónico, Neumonía enzootica, Neumoenteritis o peste boba, Septicemia hemorrágica o fiebre de embarque, Micoplasmosis. causadas por *Pasteurella haemolytica (Mannheimia haemolytica)*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* y *Mycoplasma sp.*

En mastitis en vacas causada por *E. coli*.

En porcinos, para el tratamiento de enfermedad respiratoria causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Indicación off label en Infecciones del aparato digestivo: Diarrea infecciosa, Diarrea neonatal en los terneros, Diarrea colibacilar, Enterotoxemia colibacilar, Colisepticemia, Salmonelosis. Infecciones del aparato genitourinario: Nefritis, Pielitis, Pielonefritis, Endometritis, Vaginitis, Piómetras, Falitis, Orquitis. Infecciones de la piel y tejidos blandos: Onfalitis, Acrobustitis, Heridas infectadas, Dermatitis, Abscesos. Infecciones septicémicas por *Escherichia coli*, *Haemophilus sp*, *Vibriosis*. Infecciones bacterianas secundarias de enfermedades virales como la Aftosa, Estomatitis vesicular. CERDOS: Diarrea neonatal de los lechones, Diarrea colibacilar, Salmonelosis, Síndrome M.M.A ( Metritis, Mastitis, Agalactia), Septicemias, Infecciones bacterianas secundarias, Rinitis atrófica, Bronquitis, Neumonías, Bronconeumonías, Neumonías enzooticas, Infecciones de aparato genital. PERROS GATOS: Infecciones de piel, Piodermas, Dermatitis, Heridas contaminadas, Estafilococcia, Cistitis, Pielonefritis, Pielitis, Nefritis, Vaginitis, Gastroenteritis, Infecciones bacterianas secundarias, Bronquitis , Neumonías.

#### DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

La dosis basica en bovinos y porcinos de etiqueta es de 7.5 mg de Enrofloxaciná por kilo de peso corporal, que equivale a 1 mL **Quinocalf® 15% CDK** por cada 20 kg de peso corporal, en dosis única y de ser necesario repetir a las 72 horas. El rango posológico en bovinos es de 7.5 – 12.5 mg/kg, monodosis.

Como dosificación Off label en ovinos, caprinos es de 7.5 mg de Enrofloxaciná por kilo de peso corporal, que equivale a 1 mL **Quinocalf® 15% CDK** por cada 20 kg de peso corporal, en dosis única y de ser necesario repetir a las 72 horas.

La dosis basica en caninos es de 15 mg de Enrofloxaciná por kilo de peso corporal (Off Label), que equivale a 1 mL de **Quinocalf® 15% CDK** por cada 10 kg de peso corporal, en dosis única y de ser necesario repetir a las 72 horas.

Para aplicación subcutánea, intravenosa e intramuscular. La vía subcutánea garantiza mayor biodisponibilidad, siendo esta la más recomendada.

En porcinos; para aplicación intramuscular profunda.

En vacas con mastitis aguda causada por *Escherichia coli*, aplicar 5 mg/kg de peso que equivale a 1 mL por cada 30 kg de peso y repetir a las 24 horas por vía intravenosa.

## TOXICIDAD

La Enrofloxacin a la dosis de 50 mg/kg administrada a ratas de laboratorio por varias generaciones no se visualizaron efectos tóxicos en embriones ó fetos, como tampoco toxicidad materna. Con dosis de 875 mg/kg no se observaron efectos teratogénicos en animales de laboratorio. No afecta la fertilidad de los progenitores.

El LD50 oral para ratas de laboratorio fue mayor a 5000 mg/kg de peso. Los estudios al administrar en alimento a perros y ratas, no revelaron efectos adversos observables a posologías de 3 y 40 mg/kg respectivamente.

## CARACTERISTICAS DE **Quinocalf® 15% CDK QUE GARANTIZAN EL EFECTO BACTERICIDA DEPENDIENTE DE LA CONCENTRACIÓN O EFECTO CDK**

FARMACEUTICAS: Formula Taquikinetica de rápida, amplia absorción y biodisponibilidad, por su excipiente nutraceutico.

FARMACODINAMICAS: Integra los conceptos EPA, EPAL, Sub-CMI.

FARMACOCINETICAS: Integra los conceptos AUIC, MIC/ C<sub>max</sub>

MICROBIOLOGICAS: Microorganismos sensibles a la primera exposición al antibiotico y resistentes con cambios ultraestructurales susceptibles de fagocitosis.

**CONTRAINDICACIONES** : Ninguna conocida

### **PRECAUCIONES:**

No aplicar más de 10 mL de **Quinocalf® 15% CDK** por sitio de inyección IM y SC.

Eventualmente puede presentarse inflamación leve aséptica y transitoria en el sitio de aplicación que desaparece a los pocos días.

## INTERACCIONES

Se conoce un aumento de la depuración de la Enrofloxacin cuando se administra conjuntamente con albendazol. En cerdos, la administración con dexametasona fue asociado con incremento de la depuración de la enrofloxacin. No mezclar con calcio, hierro, magnesio.

**TIEMPO DE RETIRO:** *Los animales tratados no deben sacrificarse para consumo humano hasta 14 días después de finalizado el tratamiento.*

*La leche producida durante el tratamiento y 96 horas después de finalizado el mismo, no se debe dar para el consumo humano.*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSERVE EN LUGAR FRESCO, SECO Y PROTEGIDO DE LA LUZ. VENTA BAJO FORMULA DEL MEDICO VETERINARIO.

Registro ICA No

**PRESENTACIONES:** **Quinocalf® 15% CDK** viene en frascos de 50 y 100 mL.