

Resumen de Características del Producto Farmacológico

1. Denominación del producto farmacológico:

- a) **Nombre de fantasía:** Neptra®
- b) **Nombre genérico:** Florfenicol 16,6 mg, Clorhidrato de Terbinafina 16,6 mg, Furoato de Mometasona 2,2 mg
- c) **Forma farmacéutica:** Solución ótica

**APROBADO
SAG**

03 feb 2021

2. Composición:

Cada 1 mL contiene:

Florfenicol16,6 mg
Clorhidrato de Terbinafina.....16,6 mg
(equivalente a 14,8 mg de Terbinafina base)
Furoato de Mometasona.....2,2 mg
Excipientes c.s.p.....1 mL

3. Particularidades clínicas:

- a) **Especie(s) de destino:**
Perros > 3 meses de edad y peso > 4 kg.
- b) **Indicación(es) de uso, dosis, frecuencia, duración del tratamiento, vía(s) de administración y modo de empleo:**

Indicaciones de uso:

Neptra® está indicado para el tratamiento de otitis externas en perros causadas por cepas de bacterias sensibles al florfenicol (*Staphylococcus pseudointermedius*) y levaduras sensibles a terbinafina (*Malassezia pachydermatis*).

Dosis:

Neptra® debe ser administrado en dosis única, por vía tópica, aplicando todo el contenido de un tubo (1 mL), equivalente a 16,6 mg de Florfenicol, 16,6 mg de Clorhidrato de Terbinafina y 2,0 mg de Furoato de Mometasona, en cada oreja afectada.

Vía de administración:

Neptra® debe ser administrado por vía tópica, aplicando 1 tubo en cada oreja afectada, en dosis única.

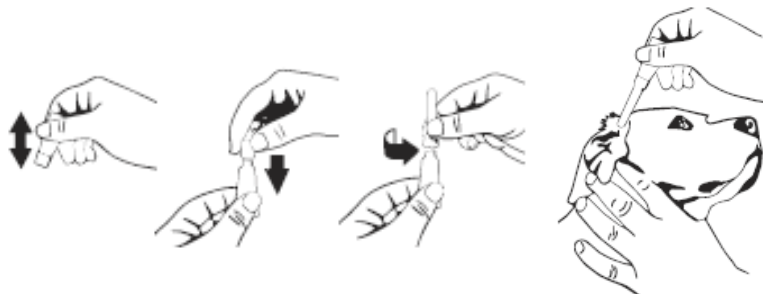
Modo de empleo:

Neptra® debe ser administrado en dosis única, por vía tópica, se debe aplicar todo el contenido de un tubo en el canal auditivo externo de la oreja afectada. Tras la aplicación del producto, se recomienda masajear la base de la oreja para una mejor distribución del medicamento.

Instrucciones para la aplicación del producto:

1. Limpiar el canal auditivo previo al uso del producto y verificar la integridad de la membrana timpánica
2. Remueva el tubo del envase
3. Agite el tubo antes de aplicar
4. Tome el tubo en posición vertical, con la tapa hacia arriba y remueva la tapa;
5. Gire la tapa y empuje la otra extremidad hacia dentro del extremo del tubo hasta romper el sello
6. Acople el aplicador en el tubo

7. Inserte la punta del aplicador en el canal externo de la oreja afectada y exprima el tubo hasta que todo el contenido (1mL) sea administrado
8. Proceda a realizar un masaje suave en la base de la oreja para ayudar a una rápida y completa distribución del medicamento dentro del conducto auditivo externo



c) Contraindicaciones:

No administrar a perros < a 3 meses de edad ni que pesen menos de 4 kg de peso vivo.
No utilizar en animales con hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula.
No utilizar en perros que no presenten la membrana timpánica íntegra.
No administrar por vía oral.
No usar en perros con demodicosis generalizada.
No administrar en periodo de gestación, lactancia ni en animales reproductores.

d) Efectos adversos y reacciones adversas (frecuencia y severidad) en la(s) especie(s) de destino derivados del uso del producto farmacéutico tal como es indicado, así como las medidas a tomar cuando éstos se presenten:

Vocalización, movimiento de la cabeza y dolor en el sitio de aplicación luego de aplicar el producto ha sido reportado muy raramente en reportes espontáneos.
Ataxia, desórdenes del oído medio, nistagmo, vómitos, eritema en el sitio de aplicación, hiperactividad, anorexia e inflamación en el sitio de aplicación fueron reportados muy raramente.

e) Advertencias y precauciones especiales de uso:

Verificar la integridad de la membrana timpánica antes de la administración del producto.
Antes del tratamiento, se recomienda la realización de otoscopia para verificación de la integridad de la membrana timpánica, y una prueba de sensibilidad bacteriana.
Se recomienda la limpieza previa de la oreja afectada antes del inicio del tratamiento, ya que el exceso de cerumen puede interferir con la acción del producto.
Consulte al Médico Veterinario sobre la necesidad de una nueva aplicación.
Evitar que el producto entre en contacto con los ojos del animal tratado. En caso de que esto ocurra, lave con abundante agua. Si la irritación persiste o se presentan alteraciones oculares, busque atención médica veterinaria.

f) Uso durante preñez, lactancia, postura y en animales reproductores:

No utilizar en periodo de gestación, lactancia, ni en animales reproductores.

g) Interacción con otros productos farmacéuticos cuando son administrados en forma concomitante con el producto farmacológico y sus posibles efectos en el animal tratado:

No aplicar en conjunto con otros productos farmacéuticos.

h) Sobredosis:

En estudios realizados en perros jóvenes, con hasta 5 veces la dosis recomendada en prospecto y con intervalo de aplicación de 2 semanas totalizando 3 aplicaciones, no fueron observadas reacciones adversas, demostrando que el producto es muy bien tolerado.

**APROBADO
SAG****03 feb 2021**

En las dosificaciones recomendadas, no es común la ocurrencia de reacciones adversas, el producto puede ser utilizado con seguridad de conformidad con las indicaciones del prospecto.

i) Período de resguardo:

No aplica.

j) Precauciones especiales para el operador:

Personas con hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula deben evitar cualquier contacto con el producto veterinario.

No guardar ni aplicar junto a alimentos, bebidas, medicamentos, productos de higiene y domésticos.

No comer, beber o fumar durante la manipulación del producto.

Mantener lejos del fuego y del calor excesivo.

Puede causar irritación en los ojos. Debe evitarse el contacto directo del producto con los ojos y la piel. En caso de contacto con los ojos o la piel lavarlos con abundante agua.

En el caso de persistencia de los síntomas cutáneos y oculares, o en el caso de la ingestión accidental, busque el servicio médico de emergencia, llevando consigo el envase del producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

4. Particularidades farmacéuticas:

a) Principales incompatibilidades físicas o químicas con otros productos con los cuales es normalmente diluido, mezclado o coadministrado:

No se han descrito.

b) Período de eficacia (estabilidad), incluyendo información luego de la primera apertura del envase y/o extracción de la primera dosis, según corresponda:

24 meses.

c) Condiciones de almacenamiento:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 - 25°C.

d) Descripción de los envases:

Envase primario: Tubo de polietileno de baja densidad (LDPE/Al/LDPE) blanco de 1,5 mL con aplicador de LDPE y tapa de polipropileno, rotulado impreso. Contiene 1 mL de producto. Cada pipeta y su aplicador se encuentra dentro de 1 blíster de PVC incoloro sellado con una lámina de PET/Al impreso.

Envase secundario: Estuche de cartulina impreso que contiene 2 blíster. Contiene prospecto interno.

e) Precauciones especiales para la disposición de producto sin utilizar o el material de desecho, si la hubiere:

Envases vacíos pueden ser descartados como residuo doméstico sin ninguna precaución especial. No eliminar los envases con restos de producto en el suelo o cursos de agua. Para restos del producto o productos vencidos, contactar a la empresa importadora o empresas especializadas para recibir recomendaciones de una correcta eliminación.

5. Propiedades farmacológicas:

Neptra® es una solución ótica, compuesta por un antibiótico (florfenicol), un antifúngico (terbinafina) y un antiinflamatorio (furoato de mometasona).

Florfenicol es un análogo del cloranfenicol, siendo diferente de este por la presencia de un grupo metilsulfónico en el anillo bencénico. En humanos, el cloranfenicol sigue siendo asociado a la anemia aplásica, alteración que no es observada con el uso de florfenicol, debido a las diferencias estructurales. El florfenicol es un agente antimicrobiano bacteriostático, de largo espectro, con actividad en organismos grampositivos y

gramnegativos, rickettsias, espiroquetas y mycoplasma. Inhibe la síntesis proteica de los microorganismos, por conectarse a la subunidad 50S de los ribosomas de bacterias susceptibles, llevando a la inhibición de la peptidil transferasa. Con eso, no existe la transferencia de aminoácidos para cadena de péptidos en crecimiento y subsecuente formación de proteínas.

Clorhidrato de terbinafina es un antifúngico sintético de la clase de las alilaminas. La terbinafina inhibe la monooxigenasa escualeno, que convierte escualeno en lanosterol, precursor del ergosterol. El ergosterol es esencial para la membrana celular de los hongos. Por la acción de la terbinafina, él no es sintetizado, llevando, por lo tanto, a una alteración en la permeabilidad de la membrana celular de los hongos y causando la ruptura de estos. Asimismo, el acúmulo de escualeno en el interior de la célula también es tóxico para los hongos. La terbinafina es altamente lipofílica y tiende a acumularse en piel, uñas y tejido adiposo. Es fungicida contra dermatofitos y algunas levaduras y fungistático contra *Candida albicans*.

Furoato de mometasona es un glucocorticoide y, como los antiinflamatorios de este grupo, actúa a través de la inducción de proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2 (lipocortin 1), reduciendo, por lo tanto, la formación, actividad y liberación de mediadores de la inflamación como histamina, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Estudios in vitro sugieren que la mometasona reduce, de forma significativa, la producción de citocinas, interleucinas y TNF α . La aplicación tópica de corticosteroides también inhibe la migración de leucocitos y macrófagos hacia el área afectada, reduciendo el eritema, prurito y edema. El uso de mometasona tópica presenta efecto antiinflamatorio 2 a 4 veces mayor y más largo que otros glucocorticoides.

6. Propiedades farmacocinéticas:

Florfenicol: en perros, tras administración subcutánea, la media vida de eliminación del florfenicol es de menos de 5 horas. Tras la administración oral, el fármaco es eliminado rápidamente, teniendo media vida de aproximadamente 1,25 horas. En gatos, tras la administración oral o intramuscular, la media vida observada fue de 5 horas. Tras la administración intravenosa en diversas especies, se observó un volumen de distribución del florfenicol variando entre 0,62 L/Kg y 0,95 L/Kg. En bovinos, el volumen de distribución es de aproximadamente 0,7 L/Kg. Tras administración intramuscular, el florfenicol posee una tasa de absorción de aproximadamente el 80% y tras administración oral del 90%. En animales monogástricos, tras la administración oral, la molécula es bien absorbida en el tracto digestivo. Tras la administración oral en perros, el florfenicol presenta una buena biodisponibilidad, siendo aproximadamente el 95%. En gatos también presentan alta tasa de absorción tras la administración del florfenicol en solución de 100mg/mL, tanto por vía oral como intramuscular. Estudio en perros con producto auricular conteniendo florfenicol demostró que la absorción sistémica de este es muy pequeña. Florfenicol se conecta a proteínas plasmáticas (30% a 40%) y es ampliamente distribuido por el organismo, siendo encontrado en los pulmones, corazón, páncreas, músculo esquelético y bazo. Puede, también, atravesar la barrera placentaria. Concentraciones relativamente altas son encontradas en la bilis, riñones, intestino delgado y orina. Florfenicol es biotransformado por el hígado. Es metabolizado en florfenicol amina, alcohol de florfenicol, ácido oxémico de florfenicol, monocloruro de florfenicol y florfenicol. Solamente el florfenicol posee actividad antimicrobiana. Florfenicol amina es el metabolito encontrado en el hígado. En ratones, tras la administración oral, aproximadamente el 60% al 70% fue eliminado por la orina, y el 20% al 30% fue eliminado por las heces. Tras la administración oral de dosis por encima de 2000 mg/kg de peso corporal en ratones domésticos, el florfenicol no presentó toxicidad y no fue posible establecer la DL50. Tras la administración intraperitoneal en ratones, la DL50 fue próxima a 2000 mg/kg de peso corporal.

Clorhidrato de Terbinafina: la media vida biológica de la terbinafina absorbida por la piel es de aproximadamente 21 horas. En estudios en perros y gatos, que recibieron terbinafina por vía oral, la media vida encontrada fue de 9 horas y entre 8 a 10 horas respectivamente. Tras la administración oral, la terbinafina presenta un volumen de distribución aproximado de 20L/kg. En caballos, tras la administración oral, el volumen de distribución fue en media 131L/kg. Preparaciones tópicas son bien absorbidas por el estrato córneo, la absorción sistémica de estas preparaciones es muy pequeña, principalmente si es comparada con las formulaciones

orales. En estudios conducidos en conejos albinos, tratados tópicamente con terbinafina, se observó que la absorción, medida por la concentración plasmática del principal metabolito (carboxyterbinafina), es lenta (Tmax entre 10 a 19 horas) y la tasa de biodisponibilidad es pequeña, variando entre el 5% al 9%, independientemente de la condición de la piel tratada (íntegra o lesionada). Estudios con repetición de dosis en ratones y mini cerdos mostraron que la absorción de terbinafina en solución al 1%, tras aplicación dérmica, es insignificante (Cmax medio entre 13 a 21 nM). En estudios utilizándose soluciones con concentraciones variadas de terbinafina, se observó que la absorción es linealmente relacionada a la concentración de la solución. En humanos tratados oralmente, la terbinafina tuvo una tasa de absorción de aproximadamente el 70%. La terbinafina es extensamente distribuida en el organismo y se debe, principalmente, a su alta lipofilicidad, a la alta tasa de conexión a proteínas y a su habilidad de concentrarse en tejidos adiposos y queratinosos. El citocromo P450 hepático es responsable por la metabolización de la terbinafina en más de 15 metabolitos, siendo los más importantes la N-dimetil terbinafina y el carboxibutilo terbinafina. Los metabolitos no presentan acción antifúngica. Aproximadamente el 80% de la terbinafina es excretada por los riñones, siendo el remanente eliminado por las heces. La DL50 tras aplicación intravenosa en ratones y ratones domésticos fue de 213 mg/kg y 393 mg/kg respectivamente. La DL50 verificada tras administración oral fue por encima de 4000 mg/kg para las dos especies.

Furoato de mometasona: la media vida biológica del furoato de mometasona es de 4,5 horas. En estudios realizados en ratones, conejos y perros, el furoato de mometasona, en aplicaciones tópicas, presentó una absorción cutánea pequeña, siendo observados valores entre el 2% al 6% del total aplicado. En humanos, se observó una absorción de apenas el 0,7% de una formulación al 0,1%. Debido a la pequeña absorción sistémica del furoato de mometasona tras aplicación tópica, los niveles plasmáticos encontrados son insignificantes, variando entre 0,1 a 1 ng/mL. El furoato de mometasona es metabolizado por el hígado, y su principal metabolito es la 6β-hidroxi-mometasona, debido a la excreción muy baja del fármaco, ningún metabolito fue encontrado en la orina. En un estudio en conejos, no se encontró ningún metabolito acumulado en tejidos. En estudios realizados en ratones, conejos y perros, la tasa de excreción en la orina del furoato de mometasona fue menor del 1,3% y en las heces varió entre el 1,5% al 4,2%. Tras el tratamiento tópico en voluntarios humanos, durante 5 días, se observó que solamente el 0,00076% del total aplicado de furoato de mometasona fue excretado por la orina, en forma de mometasona o su principal metabolito 6β-hidroxi-mometasona. La DL50 determinada tras aplicación subcutánea de furoato de mometasona permaneció entre 200 a 2000 mg/kg en ratones domésticos, 2000 mg/kg o más en ratones y >200 mg/kg en perros. Tras la administración oral, se obtuvo valores de DL50 de >2000 mg/kg en ratones domésticos y ratones.

7. Efectos ambientales:

De acuerdo con la evaluación de riesgo ambiental realizada, Neptra® solución ótica presenta una baja exposición al medio ambiente, debido a que su aplicación está restringida a tratamientos individuales en animales de compañía. En virtud de lo anterior, se concluye que el producto presenta un bajo riesgo medio ambiental.

8. Condiciones de venta:

Venta bajo receta médico veterinaria.

9. Nombre y dirección completa del laboratorio fabricante y del establecimiento importador, nombre y país de la empresa licenciante:

Fabricado por:

KVP Pharma + Veterinär Produkte GmbH
Projensdorfer Str. 324, D-24106 Kiel, Alemania

**APROBADO
SAG**

03 feb 2021



Neptra®
Elanco Animal Health

Importado y distribuido por:

Elanco Chile SpA.

Rosario Norte 615 of. 1502, piso 15

Las Condes, Santiago, Chile

Servicio de Atención al Cliente: 800 004 202

Bajo licencia de:

Elanco Animal Health Inc., USA

**APROBADO
SAG**

03 feb 2021

USO VETERINARIO

Reg. SAG N°: 2473