

Ketoprofen stimulates the activity of a liver enzyme, typtophan 2,3-dioxygenase (TDO). Variations of this enzyme have a direct effect on the formation of kynurenine acid in the central nervous system; this acid is an NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist. Therefore, ketoprofen seems, by this action, has the ability to block specifically NMDA receptors, preventing depolarization of ion channels and relieving pain. In anti-inflammation, its mechanism of action is based on the "dual inhibition" of PG synthesis. While other NSAIDs anti-inflammatory activity is based on COX inhibition, ketoprofen also inhibits lipoxigenase (both of arachidonic acid cascade), to obtain a higher activity and preventing chronic inflammation.

INDICATIONS

Indicated in cattle, swine, sheep, goats and camelids, in all infectious processes with inflammatory, painful and feverish reaction. Systemic and local infections; bronchopneumonia, mastitis, bacterial enteritis, arthritis, osteoarthritis, urinary tract infections, prostatitis, pododermatitis, keratoconjunctivitis, chlamydiosis, anaplasmosis, carbuncle, atrophic rhinitis, leptospirosis, pasteurellosis, actinomycosis, actinobacillosis, nocardiosis, eperythrozoonosis, haemobartonellosis, etc.

Specifications by species:

- Cattle:** Shipping fever pneumonia (SFP), interdigital phlegmon, diphtheria, bacterial enteritis (diarrhea), actinobacillosis, leptospirosis, anaplasmosis, anthrax (carbuncle), infected wounds, acute metritis, footrot, septicemic mastitis, umbilical / joint infection, dermatophilosis, in any non-specific infections and secondary bacterial infections after viral diseases.
- Sheep, camelids and goats:** Pneumonia, blackleg, septicemic mastitis, bedsonias, prevention of postpartum infections and all specific and nonspecific infections caused by microorganisms susceptible to oxytetracycline; Secondary bacterial infections after viral diseases.
- Swine:** Bacterial enteritis (colibacillosis, diarrhea), pneumonia, leptospirosis, atrophic rhinitis, erysipelas, post-surgical infections, umbilical/joint infection. In sows, it is suitable as an adjuvant in the control of infectious enteritis (diarrhea in newborn, colibacillosis in piglets) and MMA syndrome (metritis-mastitis-agalactia). Additionally in secondary bacterial infections after viral diseases.

Sensitive Etiological Agents:

Actinobacillus lignieresii, Actinomyces bovis, Aerobacter aerogenes, Anaplasma marginale, Bacillus anthracis, Borrelia anserina, Clostridium chauvoei, C. haemolyticum, C. novyi, C. perfringens B, C, D, C. septicum, C. tetani, Corynebacterium equi, C. pyogenes, C. renale, Dermatophilus congolensis, Erysipelothrix insidiosa, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus spp., Haemophilus suis, Leptospira spp., Listeria monocytogenes, Moraxella bovis, Mycoplasma spp., Pasteurella anatipesifer, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida, Salmonella abortus-ovis, Shigella equirulis, Staphylococcus aureus, S. hyicus, S. hyos, Streptococcus agalactiae, S. dysgalactiae, S. equi, S. uberis, Vibrio felus.

DOSE AND ADMINISTRATION

Deep intramuscular or subcutaneous route.
1 mL/10 kg body weight (20 mg/kg oxytetracycline and 3 mg/kg ketoprofen) as single dose.
Although, by the characteristic of the product in most cases a single application will be sufficient, there may be cases where a second application 48 hours after is required. If it persists, it is recommended to reevaluate the diagnosis.

For intramuscular and subcutaneous applications, the volume administered per injection site should be reduced according to age and body size so that 1 to 4 mL per site is injected in younger animals, depending on the site of injection. No more than 10 mL should be injected at any one site in adult cattle, and not more than 5 mL per site in adult swine, sheep and camelids.
Intramuscular injections should be made by directing the needle of suitable gauge and length into the fleshy part of a thick muscle such as in the rump, hip or thigh regions; avoid blood vessels and major nerves. The treatment must be applied as soon as the first signs of disease appears.

WITHDRAWAL PERIOD

Meat: 28 days. Milk: Do not use in dairy cattle where milk is intended for human consumption.

PRECAUTIONS

- Do not mix with other product in the same syringe.
- Shake well before using.
- As in all oxytetracycline solutions, a slight clouding or darkening of the product may be produced, without altering its antibiotic potency.
- In case the infection continues after 4 days of starting treatment, reevaluate the diagnosis.
- Do not use for more than four days.
- Do not use in pregnant females in the last third of pregnancy, unless strictly necessary and under the supervision of a veterinarian.
- The administration may cause pain which will soon disappear. The pain can be minimized by injecting the substance at body temperature and by avoiding using faulty injection techniques.
- Keep in a dry, cool place, protected from light. Storage among 15° to 30° C. Keep out of reach of children and domestic animals.
- Agrovét Market S.A. is not responsible for the consequences of a different use (of the product) to the one indicated in this leaflet.

DRUGS INTERACTIONS

Oxytetracycline:

- Since bacteriostatic drugs may interfere with the bactericidal action of penicillin, it is advisable to avoid giving in conjunction with penicillin. As with all antibiotic preparations, use of this drug may result in overgrowth of nonsusceptible organisms. If any of these conditions occur, stop using it immediately and consult your veterinarian.
- Due to incompatibility, it is not advised to administer this drug along with alkalis, aminophylline, apoltericin, ampicillin, sodium, barbiturates, benzylpenicillin, carbenicillin sodium, cephalin sodium, cephalothin sodium, cephalozin sodium, cloxacillin sodium, erythromycin, iron dextran, methicillin sodium, oxacillin sodium, phenytoin sodium, sodium bicarbonate, sulfadiazine sodium and sulfafurazol diethanolamine.
- Some other less consistent incompatibilities had been reported with calcium chloride, chloramphenicol sodium succinate, heparin sodium, hydrocortisone sodium succinate, Ringers lactate solution, hydrolyzed protein and sodium lactate, and also, depending on the diluent, amikacin sulfate.
- Tetracyclines used in combination with diuretics may rise in the blood urea nitrogen (BUN).

Ketoprofen:

Not recommended

- NSAIDs and salicylate: At high doses increase the risk of ulcers and gastrointestinal bleeding.
- Oral anticoagulants: Heparin intravenous and ticlopidine increase risk of bleeding by inhibiting platelet function and damage to the gastroduodenal mucosa. If the association cannot be avoided, it should take care of the clinical and biological condition, with bleeding and prothrombin time.

With precautions for use:

- Diuretics: Risk of acute renal failure in dehydrated animals by decreasing GFR (decreased renal PG synthesis). Hydrate and care renal function at beginning of treatment. Interactions have also been reported

with concomitant use of cyclosporine, phenobarbital, hydantoin, probenecid and sulfonamides; therefore, should be adjusted doses of these drugs.

Associations to be taken into account:

- Antihypertensive (beta-blockers, captopril, lisinopril, diuretics): Reduction of the antihypertensive effect by inhibition of vasodilator PG.

ADVERSE REACTIONS

- It can manifest infrequently hypersensitivity reactions, if they occur, discontinue treatment.
- Local reaction (swelling) may occur at the injection site in animals for up to a week after administration.
- Its prolonged use can induce to the development of mycosis or lack of Vitamin B due to flora suppression.
- Its use on pregnant females can induce to abnormal color on the newborn teeth.
- Since it has a negative inotropic and vasodilating action, it produces a transient decrease in blood pressure.
- In young animals is not recommended to do long treatments or overdose with oxytetracycline since these can produce: hypoplastic dental enamel, also yellowish discoloration on the teeth, mostly on the non-permanent teeth; these effects has a direct relation with the antibiotic doses. At a bone level it can produce a disorder on the skeletal growth.
- The most common symptoms are: hyperazotemia, renal tubular acidosis, an established renal insufficiency (it decreases the renal function, the drug excretion is reduced and it reaches toxic levels), hyperphosphatemia, among others.
- Although ketoprofen is a very safe drug, NSAIDs may have the following adverse effects: Gastrointestinal distress with abdominal discomfort, nausea, vomiting, dyspepsia, diarrhea and constipation; Gastrointestinal bleeding in varying degrees, perforated ulcers, protein-losing enteropathy; Toxic hepatitis; Skin Rash: pruritus, hives, alopecia; Clouded vision; Central nervous system symptoms: lethargy, apathy, weakness, depression, agitation, Cardiovascular arrhythmias; Sodium and fluid retention; Renal papillary necrosis.

SPECIAL PRECAUTIONS TO BE TAKEN BY THE PERSON ADMINISTERING THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT TO ANIMALS

- Do not handle this product if you know you are sensitized or if you have been advised not to work with such preparations.
- Handle this product with great care to avoid exposure, taking all recommended precautions.
- If you develop symptoms following exposure, such as a skin rash, you should seek medical advice and show the doctor this warning. Swelling of the face, lips or eyes or difficulty with breathing are more serious symptoms and require urgent medical attention.

ALTERATIONS IN LABORATORY TESTS RESULTS

Tetracyclines used in combination with diuretics may rise in the blood urea nitrogen (BUN).

Ketoprofen and its metabolites in urine interfere with tests for albumin, bile salts, 17-ketosteroids or 17-hydroxycorticosteroids.

CONTRAINDICATIONS

Previous hypersensitivity to ketoprofen and/or tetracyclines.
Since the primary route of elimination of oxytetracycline is renal, its use is not recommended in animals with renal dysfunction due to possible toxicity. As other products that contain nonsteroidal anti-inflammatory drugs, should be administered with caution in patients with a history of gastroduodenal ulcer, hemorrhagic syndromes, severe heart, liver or kidney failure.

ADDITIONAL OBSERVATION

Care of Sick Animals: The use of antibiotics in the management of diseases is based on an accurate diagnosis and an adequate course of treatment. When properly used in the treatment of diseases caused by oxytetracycline susceptible organisms most animals that have been treated with oxytetracycline injection show a noticeable improvement within 24 to 48 hours. If the animal does not improve in this period, it is recommended that the diagnosis and treatment of animal diseases be carried out by a veterinarian. The use of professional veterinary and laboratory services can reduce treatment time, costs and needless losses. Good housing, sanitation and nutrition are important in the maintenance of healthy animals, and are essential in the treatment of diseased animals.

COMMERCIAL PRESENTATION

10 mL, 20 mL, 50 mL, 100 mL and 250 mL vials.

Reg. SENASA Peru: F.03.01.N.0831; Bolivia: SENASAG Reg. PUV- Nº 003128/08; Reg. Camboya: R-FR04 0132/0118 VPPV-DAL; Costa Rica: Reg. MAG PE10-05-31-3384; Reg. Ecuador: 2C1-12A-10731-AGROCALIDAD; Reg. Guatemala: PE200-07-01-5580; Reg. Honduras: PF-5475; Reg. Kuwait: 678; Mexico: REGISTRO Q-0616-003; Reg. Nicaragua: 7955; Reg. Pakistan: 053949; Reg. Panama: RF-3547-16; Reg. Rep. Dominicana: 5632; Reg. Siria: 2/3/427; Reg. Venezuela: INSAI2041P133N071082

Proxifen® is a registered trademark of



agrovétmarket
animalhealth

Av. Canada 3792-3798, San Luis, Lima 15021 - Peru

Tel.: (511) 2 300 300

Email: ventas@agrovétmarket.com - Web: www.agrovétmarket.com

Proxifen® 23 L.A.

Solución inyectable

Combinación antibiótica - antiinflamatoria no esteroide de larga acción

agrovétmarket s.a.

FORMULACIÓN

Cada mL contiene:
Oxytetraciclina base (como dihidrato)..... 200 mg
Ketoprofeno..... 30 mg
Vehículo de larga acción..... c.s.p..... 1 mL

DESCRIPCIÓN

Proxifen® 23 L.A. es una preparación estéril que contiene un antibiótico de amplio espectro, la oxitetraciclina (en un vehículo de acción prolongada) asociada al ketoprofeno, antiinflamatorio de última generación, no narcótico, no esteroide (y no lo abortivo) con propiedades antiapiréticas y analgésicas.

CARACTERÍSTICAS Y FARMACOCINÉTICA

Oxitetraciclina

2-Nafacenocarboxamida, 4 - (dimetilamino) - 1, 4, - 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a octahydro 3, 5, 6, 10, 12, 12a hexahidroxí 6 metil - 1, 11 dioxo - , [4S - (4 α, 4a α, 5 α, 5a α, 6 β, 12a)]

La oxitetraciclina, posee 4 anillos (A B C D), siendo su núcleo el naftacenoocarboximida. En el anillo D hay un grupo fenólico, en el B un grupo enólico, en el A un grupo dimetilamino y una función carboxamida y en el C un radical metilo.

Se ha establecido que este antibiótico tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana contra bacterias sensibles: Gram +, Gram - y espiroquetas. La actividad antibiótica de la oxitetraciclina no tiene evidencias de disminuir en la presencia de fluidos corporales, suero o sudor.

Absorción: La absorción de la oxitetraciclina por vía intramuscular y subcutánea es excelente. Su distribución es uniforme al cabo de 60 minutos.

Distribución: Una vez absorbida pasa al torrente sanguíneo unida parcialmente a las proteínas plasmáticas en un 20%. Esta unión es reversible y se distribuye en todos los órganos. Las mayores concentraciones se encuentran en el riñón, hígado, bazo y pulmón. Además pasa al líquido pleural, pericardio, atraviesa la placenta y llega a la circulación fetal, también a leche.

La oxitetraciclina tiene la propiedad de concentrarse y persistir en los tejidos de rápido crecimiento, como es el hueso en período de neoformación, las uñas, cuernos y sobre todo en tumores malignos. Pasa con la bilis y se encuentra en la vesícula biliar, alcanzando un nivel 8 a 16 veces mayor que en el plasma sanguíneo.

Metabolismo: Los productos de desdoblamiento de la oxitetraciclina aislados son el ácido terracinoico, ácido isodecarboxiterracinoico, terranaftol, 7 hidroxí-3 metilamida y naftaceno.

Excreción: Se excreta principalmente vía renal. El 10 % de la eliminación se da con las heces. También se elimina con la leche, saliva y huevos. Los datos sobre la excreción vía renal indican que se realiza principalmente por filtración glomerular con reabsorción tubular.

En el riñón debido a la extensa reabsorción tubular de agua se concentra la oxitetraciclina, pudiendo dar lugar a niveles urinarios muy superiores a los requerimientos terapéuticos en las infecciones urinarias, permitiendo cierta acción sobre gérmenes poco sensibles como *Pseudomonas* spp. y *Proteus* spp.

Ketoprofeno

2-(3- benzilfenil)- ácido propionico

El ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) muy potente y seguro. Tiene una vida media corta y no tiende a acumularse, aunque se lo administre repetidas veces. Es rápidamente absorbido, metabolizado y excretado. En el plasma se encuentra ligado en un 99% a las albúminas. Se metaboliza por conjugación con el ácido glucurónico, formando un éster inestable que se excreta por orina. La conjugación y la excreción puede ser relativamente más lenta en los pacientes más viejos. Como sucede con otros antiinflamatorios no esteroideos, la acción es más prolongada de lo que cabría esperar por su vida media (1 hora). Esto se debe, al menos parcialmente, al retraso en la movilización desde los fluidos inflamatorios.

Absorción: La obtención de la tasa sérica máxima es de 20 a 30 minutos después de la inyección I.M.

Distribución: La vida media plasmática es de 1.27 horas, para la vía intramuscular. El ketoprofeno se une a proteínas plasmáticas en un 99%, de forma reversible.

Excreción: En los 5 días siguientes a la administración oral, 75 a 90% de la dosis, es excretada por vía renal y del 1 al 8% con las heces.

Insuficiencia renal: Hay una disminución del aclaramiento plasmático y un aumento de la vida media de eliminación.

FARMACODINAMIA - MODO DE ACCIÓN

Oxitetraciclina

La oxitetraciclina es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro que ejerce su acción por inhibición de la síntesis proteica impidiendo la relación codón- anticodón bajo la dirección del ácido ribonucleico mensajero. Su obtención es a partir del cultivo de *Streptomyces rimosus*, por procesos de fermentación, a los que con frecuencia se les añaden catalizadores (paladium) o enzimas.

El nivel exácto al cual trabajan con su acción antibacteriana, no ha sido bien clarificado; pero se puede decir que se unen, a nivel de los ribosomas bacterianos 30S, inhibiendo la síntesis proteica; tal vez por muchos mecanismos. Las tetraciclinas ingresan a los microorganismos en parte por difusión y en parte por una dependencia energética; llevada por un sistema dependiente de un transportador que es el responsable de los altos niveles logrados en las bacterias susceptibles. Las tetraciclinas son más efectivas contra los microorganismos en etapa de multiplicación y tienden a ser más activas a un pH de 6-6.5.

Ketoprofeno

El principal mecanismo de acción del ketoprofeno es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), lo cual conduce a un bloqueo de la biosíntesis de las prostaglandinas (PG), a partir del ácido araquidónico. Este mecanismo explica las propiedades del ketoprofeno, actividad analgésica, antiinflamatoria y antiapirética. Otras acciones contribuyen a reforzar estos efectos, como el antagonismo de la bradicina, de la agregación plaquetaria, así como la estabilización de las membranas lisosomales. A nivel periférico, el ketoprofeno, actúa sobre el dolor mediante un potente efecto antiinflamatorio relacionado con la inhibición de la ciclooxigenasa y, por lo tanto, la biosíntesis de las prostaglandinas. Estas, en particular las PGE2, no generan dolor por sí mismas, pero sensibilizan los nociceptores de las terminaciones nerviosas.

A nivel central, el ketoprofeno actúa sobre el dolor porque atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, gracias a su liposolubilidad, además se sugiere un efecto central directamente a nivel espinal, o bien, a nivel suprasegmentario. Sin embargo, el efecto analgésico del ketoprofeno no es tan sólo por una acción inhibitoria de las prostaglandinas centrales o periféricas. Actúa también sobre la síntesis y la actividad de otras sustancias neuroactivas que se supone tienen un papel fundamental en la aparición del influjo nociceptivo en el asta posterior de la médula.

El ketoprofeno estimula la actividad de una enzima hepática, la triptófano 2,3 dioxygenasa (TOD). Las variaciones de esta enzima poseen un efecto directo sobre la formación del ácido quinurénico a nivel del

sistema nervioso central; este ácido es un antagonista del receptor NMDA (ácido N-metil-D-aspartato). Así el ketoprofeno parece, mediante esta acción, poseer la capacidad de bloquear específicamente los receptores NMDA, evitando la despolarización de los canales iónicos y aliviando el dolor. En resumen, su mecanismo de acción se basa en la "inhibición doble" de la síntesis de prostaglandinas: mientras que otros AINEs basan su actividad antiinflamatoria en la inhibición de la ciclooxigenasa, el ketoprofeno, además, inhibe la lipooxigenasa (ambas de la cascada del ácido araquidónico), obteniendo una mayor actividad y evitando la cronicidad de la inflamación.

INDICACIONES

Indicado en bovinos, porcinos, ovinos, caprinos y camélidos, en todos los procesos infecciosos con reacción inflamatoria, dolorosa y febril; infecciones sistémicas y locales; bronconeumonías, mastitis, enteritis bacterianas, artritis, osteoartritis, infecciones del tracto urinario, prostatitis, pododermatitis, queratocojuntivitis, clamidiosis, anaplasmosis, carbunco, rinitis atrófica, leptospirosis, pasteurellosis, actinomyocis, actinobacilosis, nocardiosis, eperythrozoonosis, haemabartonelosis, etc.

Específicas por especie:

- **Bovinos:** Complejo neumónico del transporte (neumonía-fiebre del transporte), panadizo, difteria, enteritis bacteriana (diarrea), actinobacilosis, leptospirosis, anaplasmosis, antrax (carbunco), heridas infectadas, metritis agudas, pederia, mastitis septicémicas, infección umbilical/articular, dermatofitosis, en todas las infecciones no específicas e infecciones bacterianas secundarias a enfermedades víricas.
- **Camélidos, ovinos y caprinos:** Neumonías, carbunco sintomático, mastitis septicémicas, bedsonias, prevención de infecciones post-parto, en todas las infecciones específicas o no, causadas por microorganismos susceptibles a la oxitetraciclina; y en infecciones bacterianas secundarias a enfermedades víricas.
- **Porcinos:** Enteritis bacteriana (diarrea/colibacilosis), neumonía, leptospirosis, rinitis atrófica, erisipelas, infecciones post-quirúrgicas, infección umbilical/articular. En marranas, es apropiado como adyuvante en el control de las enteritis infecciosas (diarreas de los recién nacidos, colibacilosis en los lechones) y en el síndrome MMA (mastitis-metritis-agalactia). Además en infecciones bacterianas secundarias a enfermedades víricas.

Agentes etiológicos normalmente sensibles:

Agnetobacillus lignieresii, Actinomyces bovis, Aerobacter aerogenes, Anaplasma marginale, Bacillus anthracis, Borrelia anserina, Clostridium chauvoei, C. hemolyticum, C. novyi, C. perfringens B, C, D, C. septicum, C. tetani, Corynebacterium equi, C. pyogenes, C. renale, Dermatophilus congolensis, Erysipelothrix insidiosa, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus spp., Haemophilus suis, Leptospira spp., Listeria monocytogenes, Moraxella bovis, Mycoplasma spp., Pasteurella anatispifer, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida, Salmonella abortus-ovis, Shigella equivalis, Staphylococcus aureus, S. hyicus, S. hyos, Streptococcus agalactiae, S. dysgalactiae, S. equi, S. uberis, Vibrio fetus.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular profunda o subcutánea.

1 mL/10 kg de peso (20 mg/kg oxitetraciclina, y 3 mg/kg ketoprofeno) como única inyección.

Si bien es cierto, por la característica del producto, en la mayoría de los casos será suficiente una sola aplicación, pueden existir casos en los que se requiera una segunda aplicación 48 horas después. De no ceder, se recomienda reevaluar el diagnóstico.

En aplicaciones intramusculares y subcutáneas se aconseja que el volumen administrado por lugar de aplicación se reduzca de acuerdo con la edad y el tamaño del animal, para que en el caso de los animales más pequeños solamente se les inyecten de 1 a 4 mL por lugar de aplicación. No se debe inyectar más de 10 mL por lugar de aplicación en ganado adulto y 5 mL en cerdos, ovinos y camélidos adultos.

Las inyecciones intramusculares deben hacerse dirigiendo la aguja de un tamaño y longitud adecuada a la parte carnosa de un músculo grueso, como la cadera o partes del muslo; evite los nervios. El tratamiento debe hacerse apenas aparezcan los primeros indicios de la enfermedad.

PERIODO DE RETIRO

Carne: 28 días. No administrar a vacas en producción de leche destinada al consumo humano.

PRECAUCIONES

- No mezclar con otro producto en la misma jeringa.
- Agitar el frasco antes de utilizarlo.
- La ligera opacidad del producto no altera su potencia antibiótica.
- Si la infección no cediase luego de los 4 días después de iniciado el tratamiento, se recomienda reevaluar el diagnóstico.
- No usar por más de cuatro (4) días.
- Se recomienda no usar en hembras preñadas en el último tercio de preñez salvo estricta necesidad y ante la vigilancia de un médico veterinario.
- Al momento de la administración, puede llegar a producir dolor, el cual a los pocos minutos desaparecerá. Se puede minimizar el dolor inyectando la sustancia a la temperatura del cuerpo y siguiendo las instrucciones de dosificación.
- Conservar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz. Almacenar entre 15°C y 30°C. Mantener alejado del alcance de los niños y animales domésticos.
- Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas del uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.

ASOCIACIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Por la oxitetraciclina:

- No administrar junto con penicilinas, ya que los medicamentos bacteriostáticos interfieren con la acción bactericida de las penicilinas. Como con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede aumentar excesivamente los organismos no sensibles. Dejar de usar inmediatamente y llamar a un médico veterinario si se presenta algún signo inusual.
- Tampoco administrar junto a: alcalis, aminoflina, amfotericina, ampicilina, sodio, barbitúcos benzilpenicilina, carbenicilina sódica, cefalopina sódica, cefalotín sódico, cefazolin sódico, cloxacilina sódica, sales de eritromicina, inyección de hierro dextrano, metilcina sódica, oxacilina sódica, fenitoína sódica, bicarbonato sódico, sulfadiazina sódica y sulfafurazona dietanclamina. Se han reportado casos de incompatibilidad, generalmente menos consistente con cloruro de calcio, cloranfenicol sódico, heparina sódica, succinato, hidrocortisona sódica succinato, Lactato Ringer, calcio hidrolizada, lactato sódico y dependiendo del diluyente, con amikacina sulfato.
- Las tetraciclinas pueden aumentar el nitrógeno ureico sanguíneo cuando se administran diuréticos.

Por el ketoprofeno:

No recomendadas

- AINEs y los salicilatos: A dosis elevadas aumentan el riesgo de provocar úlcera y hemorragia digestiva.
- Anticoagulantes orales: La heparina por vía parenteral y la ticlopidina aumentan el riesgo de hemorragia por la inhibición de la función plaquetaria y agresión de la mucosa gastroduodenal. Si la asociación no puede ser evitada, se debe cuidar el estado clínico y biológico, con los tiempos de sangrado y protrombina.

Con precauciones de empleo:

• Diuréticos: Riesgo de insuficiencia renal aguda en animales deshidratados por la disminución de la filtración glomerular (disminución de la síntesis de prostaglandinas renales). Hidratar y cuidar la función renal al inicio del tratamiento. También se han reportado interacciones con el uso concomitante de: ciclosporina, fenobarbital, hidantoínas, probencid y sulfonamidas; por lo tanto, deberán ajustarse las dosis de estos fármacos.

Asociaciones que se deben tomar en cuenta:

- Antihipertensivos (β-bloqueadores, captopril, lisinopril, diuréticos): Reducción del efecto antihipertensivo por la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras.

REACCIONES ADVERSAS

- Se puede manifestar con muy poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad; si apareciera, interrumpir el tratamiento.
- La reacción local (hinchazón) puede ocurrir en el lugar de la inyección en los animales hasta una semana después de la administración.
- Su uso prolongado puede inducir el desarrollo de micosis por supresión de la flora normal.
- Su uso en hembras preñadas puede inducir coloración anormal en las piezas dentarias del neonato.
- Debido a una acción inotrópica y vasodilatadora negativa, produce disminución pasajera de la presión sanguínea.
- En animales muy jóvenes no realizar tratamientos prolongados ni sobredosificados con oxitetraciclina, pues estas pueden producir hipoplasia del esmalte de los dientes, así como coloración amarilla grisácea de los mismos, sobre todo de la dentición no permanente. Estos efectos tienen relación directa con las dosis del antibiótico empleadas. A nivel óseo, se produce un trastorno del crecimiento esquelético.
- Los signos más comunes son hiperazoemia, acidosis tubular renal, agravamiento de una insuficiencia renal establecida (disminuye la función renal, se reduce la excreción de la droga y alcanza niveles tóxicos), hiperfosfatemia, etc.
- A pesar de que el ketoprofeno es una droga muy segura, los antiinflamatorios no esteroides pueden presentar los siguientes efectos adversos: Malestar gastrointestinal con molestias abdominales, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea y constipación; Sangrado gastrointestinal en diversos grados, úlceras perforadas, enteropatía perdedora de proteínas; Hepatitis tóxica; Rash cutáneo: prurito, urticaria, alopecia; Visión nublada; Síntomas del sistema nervioso central: letargia, abulia, debilidad depresión, agitación; Arritmias cardiovasculares; Retención de sodio y fluidos; Necrosis papilar renal.

PRECAUCIONES ESPECÍFICAS QUE DEBE TOMAR LA PERSONA QUE ADMINISTRE EL MEDICAMENTO A LOS ANIMALES

- No manipular este producto si sabe que es sensible o si se le ha aconsejado no trabajar con tales preparaciones.
- Maneje este producto con gran cuidado para evitar la exposición, tomando todas las precauciones recomendadas.
- Si aparecen síntomas después de la exposición, como una erupción en la piel, debe buscar consejo médico y mostrar al médico esta advertencia. Hinchazón de la cara, labios u ojos o dificultad para respirar son síntomas más graves y requieren atención médica urgente.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Las tetraciclinas pueden aumentar el nitrógeno ureico sanguíneo cuando se administran diuréticos. El ketoprofeno y sus metabolitos en orina, interfieren en las pruebas para detectar albúmina, sales biliares, 17-cetosteroides o 17-hidroxicorticosteroides.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad previa al ketoprofeno y/o a las tetraciclinas.

Desde que la vía principal de eliminación de la oxitetraciclina es la renal, no se recomienda su uso en animales con disfunciones renales por posible toxicosis. Como otros productos que contienen antiinflamatorios no esteroides, deberá administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal, síndromes hemorrágicos, insuficiencia cardiaca, hepática o renal severa.

OBSERVACIÓN ADICIONAL

Instrucciones para el cuidado de animales enfermos: El uso de antibióticos, como la mayoría de los tratamientos médicos que controlan enfermedades, está basado en un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado. Cuando es usado correctamente en el tratamiento de enfermedades causadas por organismos susceptibles a la oxitetraciclina, los animales muestran una mejora notable antes de las 24 a 48 horas. Si no mejora en este periodo de tiempo, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad del animal deben ser llevados a cabo por un médico veterinario. El tener a disposición a un profesional y los servicios de laboratorio pueden reducir los costos del tratamiento, el tiempo y las pérdidas innecesarias. Un buen manejo, albergue, limpieza y nutrición son esenciales en el cuidado de animales y en el tratamiento exitoso de la enfermedad.

PRESENTACIÓN COMERCIAL

Frasco x 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100 mL y 250 mL.

Reg. SENASA Perú: F.03.01.N.0831; Bolivia: SENASAG Reg. PUV- Nº 003128/08; Reg. Camboya: R-FR04 0132/0118 V-PV-DAL; Costa Rica: Reg. MAG PE10-05-31-3384; Reg. Ecuador: 2C1- 12A- 10731- AGROCALIDAD; Reg. Guatemala: PE200-07-01-5580; Reg. Honduras: PF-5475; Reg. Kuwait: 678; México: REGISTRO Q-0616-003; Reg. Nicaragua: 7955; Reg. Pakistán: 053949; Reg. Panamá: RF-3547-16; Reg. Reg. Dominicana: 5632; Reg. Siria: 2/3427; Reg. Venezuela: INSAI2041P133N071082

Proxifen® es una marca registrada de



agrovvetmarket
animalhealth

Av. Canadá 3792-3798, San Luis. Lima 15021 - Perú

Tel.: (511) 2 300 300

Email: ventas@agrovvetmarket.com - Web: www.agrovvetmarket.com

Importado y distribuido en Ecuador por Grupo Grandes S.A.
Calle N74C y Calle E4. Quito.

Fabricado por Pharmadip Corp. S.A.C.

Av. Santa Lucía No. 218 - Urb. Ind. La Aurora - Ate. Lima-Perú

VENTA BAJO RECETA

Proxifen® 23 L.A.

Injectable solution

Long-acting Antibiotic - Nonsteroidal Anti-inflammatory Combination

agrovvetmarket s.a.

FORMULATION

Each mL contains:
Oxytetracycline base (as dihydrate)..... 200 mg
Ketoprofen..... 30 mg
Long action vehicle..... q.s.ad..... 1 mL

DESCRIPTION

Proxifen® 23 L.A. is a sterile preparation containing a broad-spectrum antibiotic, oxytetracycline (in a long-acting vehicle) associated with ketoprofen, next generation anti-inflammatory, non-narcotic, non-steroidal (non-abortive) with antipyretic and analgesic properties.

CHARACTERISTICS AND PHARMACOKINETICS

Oxytetracycline

2-Naphthacene-carboxamide, 4-(dimethylamino)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a -octahydro-3, 5, 6, 10, 12, 12a-hexahydroxy-6-methyl-1, 11-dioxo-, (4S-(4a, 4aa, 5a, 5aa, 6b, 12a a)), dihydrate. Oxytetracycline has 4 rings (A, B, C, D) having a naphthacene carboxamide as nucleus. In D ring has a phenolic group, in B an enolic, in A a dimethyl amine and a carboxamide function and in C a methyl radical. It has been established that this antibiotic has a broad spectrum of antimicrobial activity against sensitive bacteria: Gram +, Gram - and spirochetes. Oxytetracycline antibiotic activity has no evidence to diminish at the contact with body fluids, serum or sweat.

Absorption: Oxytetracycline absorption by intramuscular and subcutaneous route is excellent. Its distribution is uniform at least 60 minutes.

Distribution: Once absorbed, enters the bloodstream bound partially to plasmatic proteins in a 20%, this binding is reversible and is distributed to all the organs. High concentrations are found in the kidneys, spleen and lungs. Also pass through pleural fluid, pericardium, cross the placenta, reaching fetal circulation and is distributed into breast milk.

Oxytetracycline has the ability to concentrate and persist in rapidly growing tissues, such as bone in neoformation processes, nails, horns and mainly malignant tumors. Penetrates into the bile and is concentrated in the gall bladder to a level 8 to 16 times higher than in blood plasma. Metabolism: Degradation products of oxytetracycline are terracinoic acid, isodecarboxy terracinoic acid, terranaphthol, 7 -hydroxy-3-methylphthalide and naphthacene.

Excretion: It is excreted mainly via kidneys, 10% is excreted in feces. It is are also eliminated in milk, saliva and eggs. The renal data indicate that excretion is primarily by glomerular filtration with tubular reabsorption. In kidney due to extensive tubular reabsorption of water, the oxytetracycline is concentrated, which may result in urinary levels much higher to therapeutic requirements in urinary infections, allowing some action on less sensitive germs as *Pseudomonas spp.* and *Proteus spp.*

Ketoprofen

2-(3-benzoylphenyl) propionic acid

It has a short half-life and does not tend to accumulate, although it repeatedly administered. It is rapidly absorbed, metabolized and excreted. Ketoprofen is approximately 99% bound to plasma proteins, mainly albumin. It is metabolized by conjugation with glucuronic acid forming an unstable ester that it is excreted by urine. Conjugation and excretion could be relatively slower in older patients. As with other NSAIDs, the action is more prolonged than would be expected by its half-life (1 hour); this is, at least partially, due to the delay in mobilizing from inflammatory fluids.

Absorption: Obtaining maximum serum rate is 20 to 30 minutes after IM injection.

Distribution: The plasma half-life is 1.27 hours by IM injection. Ketoprofen is 99 % bound to plasma proteins reversibly.

Excretion: In the 5 days after oral administration, 75 to 90 % of the dose is excreted by the kidneys and 1 to 8 % in the feces.

Renal failure: A decrease in plasma clearance and renal function, and increased half-life, which correlates with the severity of renal failure.

PHARMACODYNAMIC - MECHANISM OF ACTION

Oxytetracycline

Oxytetracycline is a broad-spectrum antibiotic which interfere with protein synthesis, inhibiting the codon-anticodon interaction which occurs under the direction of messenger RNA. It is produced by Streptomyces rimosus by fermentation process, which often are added catalysts (plasmids) or enzymes. The exact site involved in the antimicrobial activity has not been clarified, but it binds reversibly to bacterial 30S ribosomes and inhibit protein synthesis, perhaps by several mechanisms. Tetracyclines enter microorganisms in part by diffusion and in part by an energy-dependent, carrier-mediated system that is responsible for the high concentrations achieved in susceptible bacteria. Tetracyclines are more effective against multiplying microorganisms and tend to be more active at a pH of 6-6.5.

Oxytetracycline is a broad-spectrum antibiotic, active against a wide variety of bacteria such as aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria, mycoplasmas, rickettsiae, chlamydiae, and even some protozoa (amebae). Strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, and *Arcanobacterium spp.* frequently are resistant, as are many pathogenic *E. coli* isolates. There is general cross-resistance among tetracyclines.

Ketoprofen

The principal mechanism of action of ketoprofen is the cyclooxygenase (COX) inhibition, which leads to a blockage of prostaglandins (PGs) synthesis from arachidonic acid. This mechanism explains the ketoprofen properties: analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activity. Other actions contributes to reinforce these effects, as antagonism of bradykinin, platelet aggregation, and the stabilization of lysosomal membranes. At a peripheral level, ketoprofen acts over the pain by a potent anti-inflammatory effect related to COX inhibition and, therefore, the PG synthesis. These, in particular PGE2, do not generate pain by themselves, but sensitize nociceptive nerve endings.

At the central level, ketoprofen acts on the pain as readily crosses the blood brain barrier due to its lipid solubility, also a central effect directly at the spinal or at supraspinal level is suggested. However, the ketoprofen analgesic effect is not only by inhibitory action of the central or peripheral prostaglandins. It also acts on the synthesis and activity of other neuroactive substances that are supposed to have a key role in the development of nociceptive inflow in the spinal dorsal horn.