

Para mejorar el rendimiento muscular en caballos de carreras, gallos de pelea, toros de lidia, perros y otros animales de recreo y deporte; para mejorar la eficiencia reproductiva de machos y hembras; en vacas lecheras sometidas al esfuerzo intenso de la alta producción; para mejorar el estado general de los animales; y, para preparar animales a intervenir en exposiciones.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN

Vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Agitar antes de usar.

| | |
|-------------------------------------|---|
| * Bovinos y equinos | 10 - 25 mL. |
| * Vacas lecheras previo al parto | 20 mL en la 6ª y 4ª semana antes del parto. |
| * Terneros, potros | 5 - 12 mL |
| * Ovinos, camélidos y caprinos | 2,5 - 5 mL |
| * Porcinos | 2,5 - 10 mL |
| * Lechones, gorrinos | 1 - 2,5 mL |
| * Perros | 0,5 - 5 mL |
| * Gatos | 0,5 - 1 mL |
| * Gallinas, pollos, gallos de pelea | 0,5 - 1 mL |

Volumenes mayores a 20 mL, deben ser repartidos en dos puntos de aplicación de usarse la vía intramuscular o subcutánea.

De ser necesario, puede repetirse diariamente la inyección. En casos de problemas crónicos, administrar varias veces a criterio del médico veterinario, con intervalos de 3 a 7 días a mitad de las dosis arriba indicadas.

En animales sanos aplicar la mitad de la dosis indicada.

PRECAUCIONES ADICIONALES PARA LA ADMINISTRACIÓN

Esterilizar los equipos inyectables usando agua hirviendo. Evitar usar desinfectantes fuertes en los equipos.

Mantener la limpieza en todo momento.

Mantener las agujas afiladas y limpias. Reemplácelas frecuentemente.

Use agujas de longitud y calibre adecuados. Para la administración subcutánea use la aguja más corta posible (no mayor a ½").

Evite la administración inyectable de animales en climas lluviosos o condiciones polvorosas hasta lo posible.

La administración intramuscular en animales de producción, debería ser realizada en la tabla del cuello. Las inyecciones subcutáneas deberían realizarse bajo la piel, en la parte alta del cuello por detrás de la oreja.

OBSERVACIONES

No mezclar en la misma jeringa o envase con cualquier otra sustancia ajena al producto.

Mantener fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

Conserve las indicaciones de asepsia y antisepsia antes y durante la aplicación del producto.

Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas del uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna a las dosis recomendadas.

REACCIONES ADVERSAS

La reacción local (hinchazón) puede ocurrir en el lugar de la inyección en los animales hasta una semana después de la administración.

En animales hipersensibles al ácido fólico y/o cianocobalamina o hidroxocobalamina puede provocar reacciones de hipersensibilidad o alergia y en algunos animales shock anafiláctico. Si aparecieran, interrumpir el tratamiento.

Durante la administración intravenosa puede presentarse shock. En este caso se suspenderá la medicación y se tomarán las medidas apropiadas.

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

Ácido fólico

Las reservas de folato en el organismo son muy limitadas. Niveles séricos de ácido fólico menores a 5 milimicrogramos sugieren el diagnóstico, que se confirma ante el hallazgo de niveles bajos de folato de hematies (valores normales: 160 a 640 milimicrogramos/mL).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ácido fólico

Antagonista del ácido fólico: metotrexato, pirimetamina, triamtereno. Compuestos de diamina, trimetoprim, anticonvulsivantes (con posible aumento de convulsiones), la cortisona y el cloranfenicol.

Cianocobalamina

El cloranfenicol disminuye la respuesta hematopoyética de la vitamina B₁₂. La vitamina C puede inactivar a la vitamina B₁₂. Los bloqueadores H₂, el omeprazol, la colchicina, la neomicina, preparaciones de potasio de liberación prolongada, el ácido aminosalicílico y sus sales pueden disminuir la absorción de la vitamina B₁₂.

SEGURIDAD - RESTRICCIONES DE USO DURANTE LA PREÑEZ Y LACTACIÓN

Butafosfán tiene un grado extremadamente bajo de toxicidad, está evidenciado que la DL50 intravenosa en ratones es de 10,000 mg/kg, lo que equivale a 100 mL de **Catofos® B₉+B₁₂** por kg. No existen restricciones a las dosis indicadas, sin embargo es prudente que su empleo sea supervisado por un médico veterinario.

Puede ser aplicado en cualquier etapa de la gestación (aunque en el último tercio debe manejarse con mucho cuidado y bajo supervisión profesional), no afecta la fertilidad, preñez, formación fetal ni el desempeño reproductivo de los sementales.

PERIODO DE RETIRO

Leche: Ninguno. Carne: Ninguno.

ALMACENAMIENTO

Conservar el envase dentro de la caja de cartón, en un lugar fresco y seco y protegido de la luz. Almacenar entre 8°C y 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

PRESENTACIÓN COMERCIAL

Frascos por 20 mL, 50 mL, 100 mL y 250 mL

Reg. SENASA Perú: F.01.01.N.0552; Reg. Camboya: FR04 0823/0812 VPV-DAL;
Costa Rica: Reg. MAG PE10-67-02-3402; Reg. Ecuador: 10AB-9520-AGROCALIDAD;
Reg. El Salvador: VE2006093504; Reg. Guatemala: PE69-67-02-435;
Reg. Honduras: PF-5096; México: Reg. SAGARPA Q-0616-008; Reg. Moldavia: 2012;
Reg. Nicaragua: 6887; Reg. Panamá: RF-3545-06; Reg. Paraguay: 10.486;
Reg. Rep. Dominicana: 5999; Reg. Venezuela: MAT-SASA-M.I 12.257



Av. Canadá 3792-3798, San Luis. Lima 30 - Perú
Tel.: (511) 2 300 300
Email: ventas@agrovetmarket.com - Web: www.agrovetmarket.com

Fabricado por Pharmadix Corp. S.A.C.
Av. Santa Lucía Nro. 218 - Urb. Ind. La Aurora - Ate. Lima- Perú

Catofos® B₉+B₁₂

Solución Inyectable

Estimulante fósforo orgánico con vitaminas hematopoyéticas

agrovetmarket s.a.

FORMULACIÓN

Cada 100 mL contiene:

| | |
|---|--------|
| Ácido fosfonoso [1-(n-Butilamino)-1-metiletil](Butafosfán)..... | 10 g |
| Vitamina B ₉ (ácido fólico)..... | 1.5 g |
| Vitamina B ₁₂ (cianocobalamina)..... | 5 mg |
| Excipientes.....c.s.p..... | 100 mL |

100 mL de solución contienen 1.73 g de fósforo.

GENERALIDADES

Catofos® B₉+B₁₂, proporciona una combinación balanceada de fósforo orgánico de alta disponibilidad (butafosfán) y vitamina B₉ (ácido fólico) y vitamina B₁₂ (cianocobalamina) en una sola inyección. Está formulado para suplementar los componentes de su fórmula a animales con deficiencias manifiestas (o propensas a desarrollarse) o de manera preventiva en animales de alta producción o competencia.

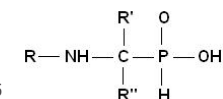
Las tres sustancias presentes en la fórmula de **Catofos® B₉+B₁₂** estimulan el metabolismo en su conjunto, especialmente el metabolismo energético.

Las deficiencias del fósforo, vitamina B₁₂ o ácido fólico pueden llevar a la pérdida de energía, deficiencias funcionales del músculo y del desempeño atlético. **Catofos® B₉+B₁₂** es el único producto que proporciona esos 3 componentes en una sola inyección.

Butafosfán fósforo orgánico

[1-(n-Butilamino)-1-metiletil]-ácido fosfonoso

C₇H₁₆NO₃P



CAS N°: 17316-67-5

Peso Mol.: 179.20

Los compuestos de fósforo orgánico, tal como se presentan en **Catofos® B₉+B₁₂**, influyen sobre casi todos los procesos de asimilación del organismo, asimismo intervienen en un sin número de reacciones enzimáticas y anabólicas. El butafosfán ejerce además, una influencia positiva sobre el hígado, musculatura, el metabolismo de energía y los niveles séricos de fósforo. También aumenta la facultad de reacción de los órganos con musculatura lisa (tracto digestivo, útero, etc.). Por su acción puramente fisiológica, los compuestos orgánicos de fósforo superan a los tónicos usados hasta hoy, y no producen fenómenos secundarios indeseables.

Las inyecciones regulares de **Catofos® B₉+B₁₂** durante el entrenamiento proporcionan una fuente lista del fósforo que se puede incorporar en complejos de fosfato de alta energía en los tejidos del cuerpo, especialmente músculos.

El fósforo es el mineral más importante implicado en la actividad de la célula, así como es el mayor componente de adenosina trifosfato (ATP) - la fuente de energía para las células, incluyendo las de los músculos de trabajo.

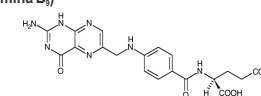
El fósforo es también el mayor mineral estructural en el hueso y actúa como un buffer en la sangre y orina, manteniendo estable el pH corporal.

Ácido fólico (B₉) y cianocobalamina (B₁₂)

El ácido fólico y la cianocobalamina (sobre todo esta última) intervienen virtualmente en todas las reacciones metabólicas.

Ácido fólico (vitamina B₉)

C₁₉H₁₉N₇O₆



CAS N°: 59-30-3

Peso Mol.: 441.40

Por su contenido de vitamina B₁₂ y vitamina B₉ (ácido fólico), **Catofos® B₉+B₁₂** fomenta el metabolismo de carbohidratos y lípidos, de tal forma que influye favorablemente en el crecimiento corporal, en la formación de glóbulos rojos, y demuestra también una acción protectora del hígado.

Cianocobalamina (vitamina B₁₂)

C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P



CAS N°: 13115-03-2

Peso Mol.: 1355.38

La vitamina B₁₂ es una de las más esenciales para la síntesis de ADN. Su deficiencia causa inhibición de la maduración y división nuclear. El arresto de la maduración de eritrocitos en la médula ósea da lugar a anemia megaloblástica o perniciosas, por tanto, la vitamina B₁₂ es un antianémico porque participa en la síntesis de proteínas y de glóbulos rojos. Además es estimulante general del organismo y neurotrófica, nutriendo a los tejidos nerviosos.

El ácido fólico también es esencial para la producción de glóbulos rojos - las células que llevan oxígeno alrededor del cuerpo para ser utilizadas en la producción de energía (ATP). El ácido fólico es un miembro del grupo de la vitamina B, necesario para varios procesos metabólicos. Su deficiencia produce anemia megaloblástica, en donde la administración de ácido fólico produce una remisión del cuadro hematológico, con su respuesta reticulocitaria, aumento de los eritrocitos, hemoglobina y posterior desaparición de la hiperplasia megaloblástica de la médula ósea.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Butafosfán

El butafosfán una vez inyectado se distribuye a través del suero sanguíneo rápidamente, cubriendo las necesidades de fósforo a nivel muscular. Se excreta rápidamente con la orina (70%) y un pequeño porcentaje con las heces.

El butafosfán da el aporte necesario de fósforo orgánico al organismo. El fósforo es el mineral más importante implicado en la actividad celular, pues es el componente principal del trifosfato de adenosina (ATP) - la fuente de energía para las células, incluyendo los músculos de trabajo.

El fósforo es también un mineral estructural importante en los huesos y actúa a nivel sanguíneo para mantener el pH corporal.

Un alto nivel del funcionamiento atlético requiere la utilización eficiente de grandes cantidades de energía para producir la contracción muscular. Las células extraen la energía del oxígeno, carbohidratos, grasas y proteínas. Dentro de las células, éstos reaccionan químicamente con el oxígeno bajo influencia de varias enzimas, produciéndose la energía. Esta energía se utiliza para formar el ATP.

El ATP es la última fuente de energía, la cual es usada por los músculos. El ATP contiene tres moléculas del fosfato. Durante ejercicio, el ATP se convierte a ADP. Esta reacción produce grandes cantidades de energía, que sirven de combustible para la contracción muscular. Los fosfatos almacenados en los músculos como fosfato de creatina proporcionan una fuente de energía de reserva.

Cianocobalamina (vitamina B₁₂)

La vitamina B₁₂ pertenece al grupo de las vitaminas hidrosolubles. La cianocobalamina se absorbe fácilmente cuando se administra vía intramuscular o subcutánea logrando una concentración máxima en sangre a las 4 ó 5 horas. Se almacena en el hígado y se elimina por filtración glomerular con la orina.

Hoy se sabe que la vitamina B₁₂ corresponde a una serie de sustancias denominadas cobalaminas que poseen cobalto en su molécula. A su vez las cobalaminas derivan de una sustancia fundamental, la cobamida que contiene cobalto trivalente.

La vitamina B₁₂, propiamente dicha es la cianocobalamina y posee un grupo cianuro unido al cobalto, mientras que la hidroxocobalamina posee un grupo hidroxilo unido al cobalto; tanto la cianocobalamina como la hidroxocobalamina poseen la misma actividad terapéutica. En la naturaleza, la única fuente original se encuentra en ciertos microorganismos que crecen en el suelo, el agua o el lumen intestinal. El hombre depende de fuentes exógenas de vitamina B₁₂ ya que lo que él sintetiza en el colon no está disponible para ser absorbida, por lo tanto, la obtiene al ingerir subproductos de animales en su dieta.

Aunque es mucho lo que ya se sabe de las vías metabólicas intracelulares en las que participa esta vitamina, no se ha determinado el papel metabólico exacto de la vitamina B₁₂, pero se sabe que es esencial para el crecimiento y replicación celular, en el metabolismo de lípidos (acción lipotrópica débil favoreciendo por lo tanto la movilización

de las reservas grasas), la formación de ADN (la hace un factor necesario para el crecimiento y desarrollo de los animales) y la maduración normal de los eritrocitos, por lo que su acción terapéutica es importante en las anemias macrocíticas o megaloblásticas, aportando el factor antianémico necesario para una eritropoyesis normal. Asimismo se sabe que se requiere vitamina B₁₂ para la síntesis de mielina y mantener la integridad del tejido neuronal.

La cianocobalamina y la hidroxocobalamina se absorben fácilmente cuando se administran por vía intramuscular y subcutánea; cuando se administran por vía bucal su absorción en individuos normales es del 70%. Para que ocurra la absorción en el ileon, es necesario la presencia del "factor intrínseco gástrico de Castle", que al combinarse con la vitamina B₁₂ permite su absorción en forma de un complejo, el factor intrínseco-B₁₂.

La vitamina B₁₂ intracelular se encuentra como dos coenzimas activas: metilcobalamina y desoxiadenosilcobalamina. Esta última es un cofactor de la mutasa mitocondrial que cataliza la isomerización de L-metilmalonil CoA en succinil CoA, reacción importante en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. La metilcobalamina sustenta la reacción de la metionina sintetasa, que es esencial para el metabolismo normal del folato. La interacción folato cobalamina es crucial para la síntesis de purinas y pirimidinas y, por ende de ADN. La reacción de la metionina sintetasa es en gran parte responsable del control del reciclaje de los cofactores del folato, el mantenimiento de las concentraciones intracelulares de folipoliglutamatos y, a través de la síntesis de metionina y de su producto, la s-adenosilmetionina, del mantenimiento de diversas reacciones de metilación. En presencia de una deficiencia de vitamina B₁₂ o de folato, la disminución de la síntesis de metionina y s-adenosilmetionina interfieren con la biosíntesis proteica, con diversas reacciones de metilación y con la síntesis de poliaminas. Las coenzimas activas metilcobalamina y desoxiadeno-silcobalamina son esenciales para la proliferación y replicación celular.

La metilcobalamina es necesaria para la formación de metionina y su derivado metilación y con la síntesis de poliaminas. Las coenzimas activas metilcobalamina y desoxiadenosilcobalamina son esenciales para la proliferación y replicación celular. La metilcobalamina es necesaria para la formación de metionina y su derivado de s-adenosilmetionina a partir de la homocisteína. Se requiere desoxiadenosilcobalamina para la isomerización de l-metilmalonil CoA a succinil CoA.

Acido fólico (vitamina B₉)

El ácido fólico es un componente esencial en la dieta animal. Su deficiencia produce una síntesis defectuosa del ADN, en toda célula que intenta su replicación cromosómica y división. Dado que los tejidos con mayor índice de renovación celular son los que presentan mayores alteraciones, el sistema hematopoyético resulta especialmente sensible a la deficiencia de ácido fólico.

El ácido fólico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, sobre todo en la porción proximal del intestino delgado, el duodeno. Hay una pequeña absorción en la parte distal del yeyuno y prácticamente ninguna en el ileon distal.

En las células epiteliales los poliglutamatos son reducidos a dihidrofolatos y tetrahidrofolatos. Se unen a proteínas plasmáticas o a los análogos no metilados, y son transportados en forma de metiltetrahidrofolato. Los niveles plasmáticos oscilan de 3 a 21 milimicrogramos/mL y reflejan fielmente la ingestión dietética.

El folato de los hematíes (normal, 160 a 640 milimicrogramos/mL en sangre total corregido para un hematocrito de 45%) es un indicador más seguro de estado de folato en los tejidos. Su absorción requiere el transporte y la acción de una pteroil-gamma-glutamil carboxipeptidasa asociada a las membranas de las células mucosas. La mucosa del duodeno y de la parte proximal del yeyuno son ricas en dihidrofolato reductasa, siendo capaces de metilar casi todo el folato absorbido (ver metabolismo). La biodisponibilidad vía oral o inyectable varía de 49.3 a 96.7%. La C_{max} y T_{max} varían con relación a la dosis administrada. La administración de 5 mg vía oral durante 9 días, produjo C_{max} promedio de 243 ± 33 ng/ml a T_{max} de 2.24 horas. Otros reportes afirman que el tiempo necesario para alcanzar la máxima concentración (T_{max}) es entre 60 y 90 minutos. Una vez absorbido, el folato es rápidamente distribuido a los tejidos como metiltetrahidrofolato, unido a las proteínas plasmáticas. Se distribuye a todos los tejidos del cuerpo y principalmente al hígado (50%) y se almacenan en las células como poliglutamatos. Se concentra además en el sistema nervioso central.

El folato tiene circulación enterohepática y pasa a la leche materna. El ácido fólico administrado terapéuticamente ingresa en gran cantidad y sin cambio a la circulación porta, debido a que es un sustrato pobre para la reducción por la dihidrofolato reductasa. Es convertido a su forma metabólicamente activa 5-metiltetrahidrofolato en el plasma y sobre todo en el hígado.

Alrededor del 20% del folato (forma natural) ingerido se elimina sin absorber junto con 60 a 90 mcg no reabsorbidos de la bilis. La ingestión oral y un ciclo enterohepático de la vitamina mantienen una provisión constante de metiltetrahidrofolato. El folato tiene un metabolismo de primer paso desde la barrera intestinal, mientras que la forma sintética

(ácido fólico) lo tiene principalmente en el hígado, el cual reduce y metila activamente el ácido fólico, lo transporta a la bilis para ser reabsorbido en el intestino y posteriormente es llevado a los tejidos (la importancia de este ciclo enterohepático se comprueba por estudios en animales).

Los metabolitos del folato son eliminados a través de la orina y el exceso de folato que se encuentra en el organismo es excretado sin cambio en la orina. El folato se elimina también a través de la leche materna en cantidad suficiente para cubrir los requerimientos del lactante. Durante la preñez y la lactancia alrededor de 50 ng/día de ácido fólico se excreta en leche materna. La excreción por vía biliar después de administrar ácido fólico por vía oral se encuentra en el rango de 15 a 400 ng/mL con la más alta concentración a los 120 minutos de ser administrado. El ácido fólico es un miembro de la vitamina B, cuyo mecanismo de acción consiste en intervenir en varios procesos metabólicos incluyendo la síntesis de purinas y pirimidinas, favoreciendo la síntesis de ADN. Luego de su captación por las células mediante un proceso de endocitosis mediada por receptores, el metiltetrahidrofolato actúa como un dador de metilo para la formación de metilcobalamina en la conversión de homocisteína a metionina. Esta reacción requiere de vitamina B₁₂ como cofactor.

El ácido fólico y sus congéneres son compuestos inestables, del 50% al 90% pueden destruirse por ebullición y el enlatado. Clínicamente el signo más temprano de la deficiencia de ácido fólico es la anemia megaloblástica, en la cual el defecto de la síntesis del DNA produce una anomalía morfológica característica en las células precursoras de la médula ósea.

Este defecto produce eritrocitos macrocíticos anormales, donde el paciente desarrolla una anemia grave. Dentro de las primeras 48 horas de iniciada la terapia, la eritropoyesis megaloblástica desaparece y a medida que se va realizando la eritropoyesis, la concentración plasmática de hierro se normaliza. El recuento de reticulocitos comienza a elevarse al segundo o tercer día y alcanza un nivel máximo entre el quinto y el séptimo día (lo que refleja el estado proliferativo de la médula). El hematocrito comienza a elevarse durante la segunda semana de la terapia. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el ácido fólico previene el cierre neural defectuoso, pero se considera que el ácido fólico corrige el metabolismo anormal de la homocisteína. La deficiencia de folatos se ha asociado a los siguientes trastornos: aborto, desprendimiento prematuro de placenta, defectos del tubo neural, neuropatía y alteraciones psiquiátricas.

Sus altas concentraciones se han relacionado con efectos teratógenos (alteraciones del septum ventricular, cierre defectuoso del tubo neural), así como enfermedad cardiovascular por afectación de los sistemas de coagulación y de integridad del endotelio vascular.

ESPECIES DE DESTINO

Formulación desarrollada y probada exclusivamente para su uso en bovinos, equinos, porcinos, camélidos, ovinos, caprinos, caninos, felinos y aves.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Catofos® B₉+B₁₂, está indicado cuando la suplementación de fósforo sea requerida para mejorar la condición del animal y optimizar la producción, siempre que se requiera la administración concomitante de las 2 vitaminas presentes en la fórmula.

Casos específicos incluyen:

Enfermedades y trastornos metabólicos agudos.
Hipocalcemia (asociado a calcioterapia), disminución del apetito y del rendimiento lácteo, acetonemia (asociado a terapia específica), agotamiento físico, estados de stress, debilidad y enfermedades de los recién nacidos, trastornos articulares y músculo esqueléticos (asociado a tratamiento específico), intoxicaciones (asociado a tratamiento específico), canibalismo en aves e histeria de las aves.

Enfermedades crónicas y trastornos metabólicos crónicos.
Trastornos del desarrollo, caquexia, desnutrición, parasitismo (asociado a medicamentos antiparasitarios), disminución del rendimiento productivo y/o físico, trastornos nerviosos (asociado a terapia específica), exceso de trabajo, fatiga y agotamiento físico.

Anemias: Primarias: macrocíticas o megaloblásticas, aportando el factor antianémico necesario para una eritropoyesis normal; anemias consecutivas a parasitismo serio, hemorragias y a otros factores secundarios
Prevención de enfermedades reproductivas y otros trastornos

Prevención de enfermedades metabólicas asociadas al parto (con la consecuente prevención de problemas reproductivos y de fertilidad posteriores). Entre ellas: hipocalcemia, cetosis, quistes ováricos. Deficiencias de los componentes de **Catofos® B₉+B₁₂** han demostrado ser causas de: a b o r t o , desprendimiento prematuro de placenta, defectos del tubo neural, neuropatía y alteraciones del comportamiento.
Tratamiento en animales sanos.

- Development disorders, cachexia, malnutrition, parasitism (related to antiparasitic drugs), lower productive and/or physical performance, nerve disorders (related to specific therapy), excess of work, fatigue and physical exhaustion.
- Anemia: Primary: macrocytic or megaloblastic, providing the necessary antianemic factor for normal erythropoiesis; anemia arising from serious parasitism, hemorrhages and other secondary factors.
- Prevention of reproductive diseases and other disorders.
- Prevention of metabolic diseases related to delivery (in line with the prevention of reproductive and fertility problems). We can mention: hypocalcemia, ketosis, ovarian cyst. Deficiencies of **Catofos® B9+B12** components have demonstrated to cause abortion, placental abruption, neural tube defects, neuropathy and psychiatric alterations.
- Treatment of healthy animals.
- To improve the muscle performance in race horses, fighting cocks, fighting bulls, dogs and other amusement and sports animals; to improve the reproductive potential of males and females; in dairy cows submitted to intense work of high production; to improve the general condition of animals; and to prepare animals to participate in expositions.

ROUTE OF ADMINISTRATION AND DOSAGE

To be administered by intravenous, intramuscular and subcutaneous route. Shake well before using:

- Cattle and horses 10-25 mL
- Dairy cows before delivery 20 mL in the 6th and 4th weeks before delivery
- Calves, colt 5-12 mL
- Sheep, camelids and goats 2.5-5 mL
- Swine 2.5-10 mL
- Piglets, pigs 1-2.5 mL
- Dogs 0.5-5 mL
- Cats 0.5-1 mL
- Hens, chickens, fighting cocks 0.5-1 mL

Volumes over 20 mL shall be divided into two points of application if applied by intramuscular or subcutaneous route.

If necessary, the injection may be applied on a daily basis. In cases of chronic problems, administer several times as the vet may deem convenient with intervals from 3 to 7 days half of the above indicated dose.

In healthy animals apply half of the above indicated doses.

ADDITIONAL PRECAUTIONS FOR THE ADMINISTRATION

- Sterilize the injectable equipment with boiling water. Avoid using strong disinfectants in equipment.
- Maintain cleanliness at all time.
- Keep sharp and clean needles. Frequently replace them.
- Use needles with the required length and caliber. For subcutaneous administration use the shortest needle (not longer than ½").
- Avoid injectable administration in animals in rainy seasons or dusty conditions as possible.
- Intramuscular administration in production animals shall be performed in the center of the neck. Subcutaneous injections shall be applied under the skin in the upper part of the neck behind the ear.

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.

OBSERVATIONS

- Do not mix in the same syringe or container any other substance not related to the product.
- Keep it out of reach of children and domestic animals.
- Follow asepsis and antisepsis indications before and after the application of the product.
- Agrovvet Market S.A. is not responsible for the consequences of a different use (of the product) to the one indicated in this leaflet.

CONTRAINDICATIONS

None when applied at the suggested dosage.

ADVERSE REACTIONS

- Local reaction (swelling) may occur at the injection site in animals for up to a week after administration.
- In animals sensitive to folic acid and/or cyanocobalamin or hydroxocobalamin may cause hypersensitivity or allergies and anaphylactic shock. If they occur, discontinue treatment.
- During intravenous administration, shock may occur. In this case the medication be discontinued and appropriate measures will be taken.

SIDE EFFECTS

None when applied at the suggested dosage.

ALTERATIONS IN THE RESULTS OF LAB TESTS

Folic Acid

Folate reserves in the body are very limited. Serum levels of folic acid under 5 milimicrograms suggest the diagnosis, which may be confirmed through low levels of erythrocyte folate (normal values 160 to 640 milimicrograms).

DRUG INTERACTIONS

Folic Acid

Folic acid antagonist: methotrexate, pyrimethamine, triamterene. Compounds of trimethoprim, anticonvulsants (possibly increasing convulsions), cortisone and chloramphenicol.

Cyanocobalamin

The chloramphenicol reduces the hematopoietic response of vitamin B₁₂. Vitamin C may inactivate the vitamin B₁₂. H₂ blockers, the omeprazole, the colchicine, the neomycin, preparations of prolonged release potassium, aminosalicilic acid and its salts may decrease the absorption of vitamin B₁₂.

SAFETY – RESTRICTIONS OF USE DURING PREGNANCY AND LACTATION

Butaphosphan has an extremely low level of toxicity, which is evidenced in the intravenous DL50 in mice of 10,000 mg/kg, equal to 100 mL of **Catofos® B9+B12** per kg. There are no restrictions to the indicated doses, however, we suggest you to have the application supervised by a vet.

It may be applied at any time of pregnancy (although the last three months must be handled very carefully and under professional supervision). It does not affect the fertility, pregnancy, fetal formation or the reproductive performance of studs.

WITHDRAWAL PERIOD

Milk: None
Meat: None

STORAGE

Keep the container within a cardboard box, in a cool and dry place, protected from light exposure. Store among 15° to 30° C. Keep out of the reach of children and domestic animals.

COMMERCIAL PRESENTATION

Vial x 20 mL, 50 mL, 100 mL and 250 mL

Reg. SENASA Peru: F.01.01.N.0552;
Bolivia: Reg. SENASAG N° 006696/15; Reg. Cambodia: FR04 0823/0812 VPV-DAL;
Costa Rica: Reg. MAG PE10-67-02-3402; Reg. Ecuador: 10AB-9520-AGROCALIDAD; Reg. El Salvador: VE2006093504; Reg. Guatemala: PE200-07-07-5134; Reg. Honduras: PF-5096;
Mexico: Reg. SAGARPA Q-0616-008; Reg. Moldova: 2012;
Reg. Nicaragua: 6887; Reg. Panama: RF-3545-16; Reg. Paraguay: 10.486;
Reg. Dominican Rep.: 5999; Reg. Venezuela: MAT-SASA-M.I 12.257

Catofos® is a registered trademark of



agrovvetmarket
animalhealth

Av. Canada 3792-3798, San Luis, Lima 30 - Peru
Tel: (511) 2 300 300
Email: ventas@agrovvetmarket.com - Web: www.agrovvetmarket.com

4/2019/04/09

10/01/2019

Catofos® B9+B12

Injectable Solution

Stimulating organic phosphorus with hematopoietic vitamins

agrovvetmarket s.a.

FORMULATION

Each 100 mL contains:
Phosphonous acid [1-(n-Butylamine)-1-methyl ethyl](Butaphosphan)..... 10 g
Vitamin B₉ (folic acid) 1.5 g
Vitamin B₁₂ (cyanocobalamin)..... 5 mg
Excipients.....q.s.ad..... 100 mL
Each 100 mL of the solution contains 1.73 g of phosphorous

GENERAL INFORMATION

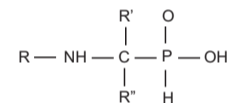
Catofos® B9+B12 provides a balanced combination of a high-available organic phosphorus (butaphosphan), vitamin B₉ (folic acid) and vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) in a single injection. Its components may be applied to animals presenting frank deficiency (or likely to contract it) or may be used as a preventive agent in high production or competition animals.

The three components of **Catofos® B9+B12** stimulates the metabolism as a whole, specially the energetic metabolism.

The deficiencies of phosphorus, vitamin B₉ or folic acid may cause loss of energy, muscle functional deficiencies and low athletic performance. **Catofos® B9+B12** is the unique component able to fight these deficiencies within a single injection.

Butaphosphan - Organic Phosphorus

[[1-(n-Butylamine)-1-metiletil]-Phosphonous acid
C₇H₁₈NO₂P



CAS N°: 17316-67-5

MW: 179.20

The components of organic phosphorous, as presented in **Catofos® B9+B12**, influences on almost all the assimilation processes of the organism. In addition, they are involved in a countless number of enzymatic and anabolic reactions. Butaphosphan has a positive effect in the liver, musculature, energy metabolism and serum levels of phosphorus. It also increases the reaction characteristic of smooth muscle organs (digestive tract, uterus, etc.). Due to their purely physiological action, the organic compounds of phosphorus are far beyond tonics used to this date, and do not produce unexpected side effects.

When the injections of **Catofos® B9+B12** are applied at regular intervals during training, they are a source of phosphorus which can be incorporated in high-energy phosphate complexes into body tissues, especially muscles.

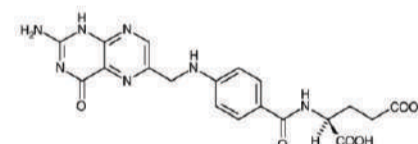
Phosphorus is the most important mineral in the activity of the cell, and it is the major component of adenosine triphosphate (ATP)- the source of energy for cells, including working muscles.

Phosphorus is also the major structural mineral in the bone and acts as buffer in the blood and urine, maintaining the body pH.

Folic Acid (B₉) and cyanocobalamin (B₁₂)

Folic Acid and cyanocobalamin (specially the last one) have a virtual participation in all the metabolic reactions.

Folic Acid (Vitamin B₉)



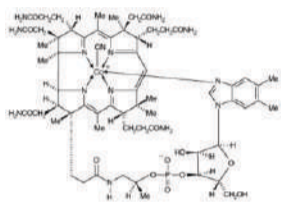
C₁₉H₁₉N₇O₆
CAS N°:59-30-3

MW:441.40

Due to its vitamin B₉ and vitamin B₁₂ (folic acid) content, **Catofos® B9+B12** promotes the metabolism of carbohydrates and lipids in such a way that it influences positively on body growth, red cells formation and shows a protective action on the liver.

Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)

C₆₃H₉₈CoN₁₄O₁₄P



CAS N°: 13115-03-2

M.W.: 1355.38

Vitamin B₁₂ is one of the most important components for DNA synthesis. A lack of vitamin B₁₂ blocks the maturing process and nuclear division. The halt of erythrocytes in the bone marrow causes megaloblastic (pernicious) anemia; therefore, vitamin B₁₂ is an antianemic because it is involved in the synthesis of proteins and red cells. It is also a general stimulant of the organism and has neurotrophic factors, nourishing nerve tissues.

Folic acid is essential for the production of red cells - cells carrying oxygen throughout the body to be used in the production of energy (ATP). Folic acid is a component of the vitamin B group, necessary for metabolic processes. The lack of folic acid causes megaloblastic anemia. At the end of the treatment with folic acid, a complete hematological remission will be achieved reaching a proper reticulocyte response, increase of erythrocytes, hemoglobin and ulterior disappearance of the megaloblastic hyperplasia of bone marrow.

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS

Butaphosphan

Once injected, it is rapidly distributed throughout the blood serum covering the requirements of phosphorus at a muscle level. It is quickly excreted in the urine (70%) and a small percentage in the feces.

Butaphosphan provides the necessary organic phosphorus to the body. Phosphorus is the most important mineral involved in the cell activity since it is the main component of adenosine triphosphate (ATP) - the source of energy for cells, including working muscles.

Phosphorus is a major structural mineral of bones and acts at the blood level, maintaining the body pH.

When there is permanent athletic functioning, the body requires great quantities of energy to produce muscle contraction. Energy is extracted from the oxygen, carbohydrates, fats and proteins by cells. Once in the cells, they chemically react to oxygen under the influence of enzymes, thus producing energy. This energy is used to form ATP.

ATP is the ultimate source of energy for all muscle contraction. It contains three phosphate groups. During exercise, ATP becomes ADP. This reaction produces great quantities of energy, thus fueling muscular contraction. Phosphates stored in muscles in the form of creatine phosphate serve as a reserve energy store.

Cyanocobalamin (vitamin B₁₂)

Vitamin B₁₂ belongs to the group of water soluble vitamins. Cyanocobalamin may be rapidly absorbed when administered by intramuscular or subcutaneous route, reaching a maximum blood concentration after 4 or 5 hours. It is stored in the liver and eliminated by glomerular filtration in the urine.

Today, it is known that vitamin B₁₂ is related to a series of substances called cobalamins, which contain cobalt in their molecule. In turn, cobalamins are derived from a fundamental substance called cobamide which contains trivalent cobalt.

Strictly speaking, vitamin B₁₂ is a cyanocobalamin containing a cyanide group attached to the cobalt, meanwhile the hydroxocobalamin contains a hydroxyl group (also attached to the cobalt); both the cyanocobalamin and the hydroxocobalamin have the same therapeutic activity. In nature, the unique original source is found in certain microorganisms that grow in the soil, water or intestinal lumen. The man depends on exogenous sources of vitamin B₁₂ because what he synthesizes in the

colon is not available to be absorbed; therefore, it is obtained when animal sub products are ingested.

Although it is widely known that this vitamin takes part in intracellular metabolic routes, the exact role of Vitamin B₁₂ at a metabolic level has not been yet determined, but it is essential for cell growth and replication, in lipid metabolism (weak lipotropic action promoting the mobilization of fat reserves), DNA formation (essential component for the animal growth and development) and normal maturing of erythrocytes. For that reason, its therapeutic action is important for macrocytic or megaloblastic anemia, providing the required antianemic factor necessary for a normal erythropoiesis. Likewise, it is known that vitamin B₁₂ is required for myelin synthesis and to maintain the integrity of the neuronal tissue.

Cyanocobalamin and hydroxocobalamin are easily absorbed when administered by intramuscular or subcutaneous route. When administered orally, normal individuals may absorb it at 70%. In order to cause ileum absorption, the "Castle's intrinsic factor" is necessary, which when combined with vitamin B₁₂ it can be easily absorbed as a B₁₂-complex.

Intracellular vitamin B₁₂ can be found as two active coenzymes: methylcobalamin and deoxyadenosylcobalamin. The second one is a co-factor of mitochondrial mutase which catalyzes isomerization between methylmalonyl CoA and succinyl CoA, important reaction in the metabolism of carbohydrates and lipids. The methylcobalamin supports methionine synthetase activity, which is essential for folate metabolism. The folate-cobalamin interaction is essential for the synthesis of purines and pyrimidines, and therefore DNA. The methionine synthetase reaction is highly responsible for controlling the recycling of folate cofactors, the maintenance of intracellular concentrations of folic acid and, through the synthesis of methionine and its product, for the s-adenosylmethionine and the maintenance of several methylation reactions. When there is a deficiency of vitamin B₁₂ or folate, the decrease of methionine synthesis and s-adenosylmethionine interfere with protein biosynthesis, with several methylation reactions and with the synthesis of polyamides. Active coenzymes methylcobalamin and deoxyadenosylcobalamin are essential for cell proliferation and replication.

Methylcobalamin is necessary for the formation of methionine and its methylation derivative and for polyamine synthesis. Active coenzymes methylcobalamin and deoxyadenosylcobalamin are essential for cell proliferation and replication. Methylcobalamin is necessary for the formation of methionine and its s-adenosylmethionine from homocysteine. The isomerization of L-methylmalonyl CoA to succinyl CoA requires deoxyadenosylcobalamin.

Folic Acid (Vitamin B₉)

Folic acid is an essential component of animal diet. The lack of it causes a defective DNA synthesis in the whole cell aiming at reaching chromosome replication and division. Due to the fact that tissues with greater index of cell renewal present more alterations, the hematopoietic system is especially sensitive to folic acid deficiency.

Folic acid is rapidly absorbed in the gastrointestinal tract, especially close to the small intestine, the duodenum. There is a small absorption in the distal part of jejunum and practically not a single one at the distal ileum.

In the epithelial cells, the polyglutamates are reduced to dihydrofolate and tetrahydrofolate. They bind to plasmatic proteins or to non-methylated analogues and are transported in the form of methyltetrahydrofolate. The plasmatic levels range from 3 to 21 millimicrograms/mL and straight forwardly reflect the dietetic ingestion.

Erythrocyte folate (normal, 160 to 640 millimicrograms/mL in whole blood corrected by hematocrit value of 45%) is a safer indicator of the state of folate in tissues. Its absorption requires the transportation and the action of a pteroyl poly-gamma-glutamyl carboxypeptidase associated to mucous cells membranes. The duodenum mucus and the proximal jejunum are rich in dihydrophosphate reductase, and are capable to methylate almost all the absorbed phosphate (see metabolism).

The availability by oral or injectable route varies from 49.3 to 96.7%. C_{max} and T_{max} vary depending on the administered dose. The administration of 5 mg by oral route during 9 days produced an average C_{max} of 243 ± 33 ng/ml at T_{max} of 2.24 hours. Other reports state that the necessary time to reach maximum concentration (T_{max}) is between 60 and 90 minutes. Once absorbed, the phosphate is rapidly distributed throughout the tissues as methyltetrahydrofolate attached to plasmatic proteins. It is

distributed throughout the body tissues and mainly to the liver (50%) and is stored in cells as polyglutamates. It is concentrated in the central nervous system.

The folate has enterohepatic circulation and passes to breast milk. Therapeutically administered folic acid enters in great quantities and unaltered to portal circulation, because it is a poor substrate for the reduction of dihydrofolate reductase. It is converted to its metabolically active form 5-methyltetrahydrofolate in the plasma and especially in the liver.

Around 20% of folate (natural form) ingested is eliminated without absorbing, along with 60 to 90 mcg. non reabsorbed of the bile. The oral ingestion and the enterohepatic cycle of the vitamin maintain a permanent provision of methyltetrahydrofolate. Folate has an intestinal first-pass metabolism, meanwhile the synthetic form (folic acid) concentrate it mainly in the liver, which reduces and methylates the folic acid actively, take it to the bile to be reabsorbed in the intestine and then take it to the tissues (the importance of this enterohepatic cycle is evidenced in studies performed on animals).

Folate metabolites are excreted in the urine and the excess folate in the body is excreted unaltered in the urine. Folate is also eliminated through breast milk in normal quantities to cover the requirements of the offspring. During pregnancy and breastfeeding, around 50 ng/day of folic acid is excreted in breast milk. Bile excretion after administering folic acid by oral route is found in a range from 15 to 400 ng/mL with the highest concentration after 120 minutes of its administration. Folic acid is part of Vitamin B, which mode of action consists in intervening in several metabolic processes, including the synthesis of purines and pyrimidines, favoring the DNA synthesis. Once the substance gains entry into a cell through a process of receptor mediated endocytosis, the methyltetrahydrofolate acts as a methyl donor for the formation of methylcobalamin in the conversion of homocysteine to methionine. This reaction requires vitamin B₁₂ as cofactor.

Folic acid and those of its kind and unstable compounds, 50% to 90% may be destroyed through boiling and canning. At a clinical level, the earliest sign of folic acid deficiency is the megaloblastic anemia, in which the defective DNA synthesis produces a morphological abnormality characteristic in bone marrow precursor cells.

This defect produces abnormal macrocytic erythrocytes, where the patient develops severe anemia. Within the first 48 hours from the beginning of the therapy, the megaloblastic erythropoiesis disappears and meanwhile erythropoiesis is being performed, the plasma concentration of iron regulates. The reticulocytes count starts to elevate the second or third day and reaches a maximum level between the fifth and seventh day (reflecting the proliferating state of the marrow). The hematocrit starts to elevate during the second week of the therapy. The exact mechanism through which the folic acid prevents the defective neural closure is unknown, but it is considered that folic acid corrects the abnormal homocysteine metabolism. Folate deficiency has been associated to the following disorders: abortion, placental abruption, neural tube defects, neuropathy and psychiatric alterations.

The high concentrations have been related to teratogenic effects (ventricular septal alterations, defective neural tube closure), as well as to cardiovascular diseases due to affection of coagulation systems and of vascular endothelial integrity.

TARGET SPECIES

Formulation developed and exclusively tested to be used in cattle, horses, swine, camelids, sheep, goats, dogs, cats and poultry.

THERAPEUTIC INDICATIONS

Catofos® B9+B12 is indicated when a phosphorus supplement is required to improve the condition of the animal and optimize its production, provided that the concomitant administration of the 2 vitamins present in the formula is required.

Specific cases include:

- Acute metabolic disorders and diseases.
- Hypocalcaemia (related to calcium therapy), loss of appetite and breast feeding performance, acetonemia (related to specific therapy), physical exhaustion, stress conditions, offspring weaknesses and diseases, joint disorders and skeletal muscles (related to specific treatment), intoxications (related to specific treatment), cannibalism in birds and bird flu hysteria.
- Chronic diseases and chronic metabolic disorders.