

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, barbitúricos benzilpenicilina, carbenicilina sódica, cefapirina sódica, cefalotín sódico, cefazolin sódico, cloxacilina sódica, sales de eritromicina, inyección de hierro dextrano, metilclina sódica, oxacilina sódica, fenitoína sódica, bicarbonato sódico, sulfadiazina sódica y sulfafurazona dietanolamina. Se han reportado además incompatibilidad, generalmente menos consistente con cloruro de calcio, cloranfenicol sódico, heparina sódica, succinato, hidrocortisona sódica succinato, Lactato Ringer, proteína hidrolizada, lactato sódico y dependiendo del diluyente, con amikacina sulfato.
- Las tetraciclinas pueden aumentar el nitrógeno ureico sanguíneo cuando se administran diuréticos.
- No existe base científica alguna que sustente que la administración concomitante de vitaminas incremente la tolerancia a las tetraciclinas.

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, hidantoinas, probenecid 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.

EFFECTOS INDESEADOS

Oxitetraciclina

- A dosis terapéuticas con frecuencia y duración del tratamiento adecuado no se esperan efectos indeseados.
- En cuanto a los efectos generales adversos, solamente administrando de 4 a 10 veces la dosis normal de oxitetraciclina aparecen síntomas de intolerancia en forma de trastornos del equilibrio, mareo, vómitos, etc. Aplicando las dosis terapéuticas no se han observado alteraciones de ningún tipo.
- 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.
- Irritación en el lugar de inyección.
- Toxicidad sobre tejidos calcificados: en animales muy jóvenes no realizar tratamientos prolongados ni sobredosificados con oxitetraciclina, pues éstas pueden producir hipoplasia del esmalte de los dientes, así como coloración amarillo 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.
- Toxicidad hepática, en presencia de daño hepático previo.
- Toxicidad renal: siempre ocurre en relación con una disfunción renal previa o con uso del producto luego de su fecha de vencimiento. 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 alcanzan niveles tóxicos), hiperfosfatemia.

Ketoprofeno

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
- Aritmias cardiovasculares
- Retención de sodio y fluidos
- Necrosis papilar renal

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-hidrocorticosteroides.

CONTRAINDICACIONES

- Pueden producirse lesiones renales debidas al uso de Proxifen® 23 L.A. luego de su fecha de vencimiento.
- 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.

CONSULTE AL MÉDICO VETERINARIO SU VENTA REQUIERE RECETA MÉDICA

Reg. SENASA Perú: F.03.01.N.0831; Reg. Bolivia: 003128/08;
Reg. Camboya: 0132/0709 VPV; Costa Rica: Reg. MAG PE10-05-31-3384;
Reg. Ecuador: 2C1- 12A- 10731- AGROCALIDAD; Reg. Guatemala: PE241-07-01-1253;
Reg. Kuwait: 678; México: Reg. SAGARPA Q-0616-003; Reg. Nicaragua: 7955;
Reg. Pakistán: 053949; Reg. Panamá: RF-3547-06; Reg. Rep. Dominicana: 5632;
Reg. Siria: 2/3/427; Reg. Venezuela: MAT-SASA-M.I 12.212

Proxifen® es una marca registrada de



agrovvetmarket
animalhealth

Tel.: (511) 2 300 300

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

Elaborado por: Pharmadix Corp. S.A.C. Calle Santa Lucía 220 Ate- Lima, Perú
Para: Agrovvet Market S.A. Av. Canadá 3792-3798, San Luis. Lima 30 - Perú
Importado y Distribuido por: Vetemex Animal Health S.A. de C.V. Prolongación 5 de Mayo
#253-J San Juan de Ocotán, Zapopan Jalisco CP 45019- México.

42020111MX99

V04-12/14

Proxifen® 23 L.A.

Reg. SAGARPA Q-0616-003

Solución inyectable - Uso Veterinario

Combinación antibiótica - antiinflamatoria no esteroide de larga acción

agrovvetmarket s.a.

FORMULACIÓN

Cada mL contiene:
Oxitetraciclina dihidrato..... 200 mg
Ketoprofeno..... 30 mg
Vehículo de larga acciónc.b.p..... 1 mL

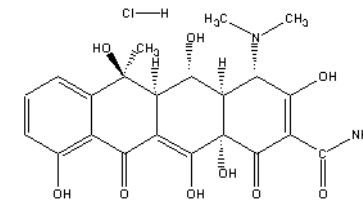
DESCRIPCIÓN

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 como tal no abortivo) con propiedades antipiréticas 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 hexahidroxi 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 naftacenocarboximida. 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.

Las tetraciclinas se distribuyen rápida y extensivamente en el cuerpo, particularmente después de la administración parenteral, ingresan a casi todos los tejidos y fluidos corporales; se encuentran altas concentraciones en los riñones, hígado, bilis, pulmones, bazo y huesos. Los niveles más bajos, se encuentran en los fluidos serosos, líquido cefalorraquídeo, fluido ascítico, fluido prostático y humor vítreo. Debido a que las tetraciclinas tienden a formar quelatos con los iones calcio (menos la doxiciclina), ellos se depositan irreversiblemente en los huesos en crecimiento, en la dentina y esmalte de los dientes no erupcionados de los animales jóvenes, o aún en los fetos si existe un pasaje transplacentario. Las tetraciclinas se ligan a las proteínas plasmáticas en grados variables (p.e. oxitetraciclina 30%; tetraciclina 60%; doxiciclina 90%).

Las tetraciclinas son excretadas vía renal (principalmente por filtración glomerular, parcialmente por secreción tubular) y por el tracto gastrointestinal (eliminación biliar y directamente por absorción incompleta). Generalmente el 50-80% de una dosis aplicada, es recuperable en la orina. Muchos factores pueden influenciar la eliminación renal, incluyendo la edad, la ruta de administración, el pH de la orina, la tasa de filtración glomerular, enfermedad renal y la tetraciclina usada. La eliminación intestinal siempre es significativa, comúnmente 10-20%, aún en la administración parenteral. Setenta y dos (72) horas luego de la administración oral, entre 4 y 10% de la droga administrada, puede recobrase en la orina.

Las tetraciclinas siguen la circulación enterohepática, con una gran cantidad de droga excretada por la bilis y siendo absorbida desde el intestino. Este proceso contribuye a la vida media de 6-10 horas, la cual es mayor para drogas que son eliminadas principalmente por excreción renal.

Absorción: La absorción de la oxitetraciclina administrada por vía parenteral es completa y superior a la obtenida por vía bucal. La absorción de la oxitetraciclina por vía intramuscular y subcutánea es excelente. La oxitetraciclina administrada por vía endovenosa produce una concentración sanguínea máxima a los 60-90 minutos (10 mg oxitetraciclina/mL), que luego disminuye pero se mantienen valores importantes aún después de 12 a 24 horas de una sola inyección. 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. Debe señalarse una concentración enterohepática y la oxitetraciclina que llega por la bilis al intestino vuelve a reabsorberse.

Se observa también que existe un paso al líquido cefalorraquídeo, pero en concentraciones inferiores a las del plasma, siendo necesaria la vía intravenosa para conseguir niveles detectables. Para mantener el nivel plasmático adecuado es muy importante el ritmo de absorción.

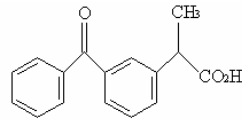
Metabolismo: Las tetraciclinas sufren diversos grados de metabolismo. Se unen en forma reversible a las proteínas plasmáticas. La concentración biliar puede ser 30 veces mayor que en la sangre. Los productos de desdoblamiento de la oxitetraciclina aislados son el ácido terracinoico, ácido isodecarboxiterracinoico, terranaftol, 7 hidroxí-3 metilftamida 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-benzoilfenil)- ácido propionico



Del grupo de los derivados del ácido arilcarboxílico (perteneciente al grupo de los propiónicos), que incluyen el ibuprofeno, naproxeno y fenoprofeno, 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: Las medidas sucesivas de las tasas séricas después de la administración de una dosis terapéutica demostró que el ketoprofeno se absorbe rápidamente. 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. El ketoprofeno se distribuye en todos los tejidos, incluyendo el sistema musculoesquelético y preferentemente en el líquido sinovial. Atraviesa la barrera placentaria.

Metabolismo: La biotransformación del ketoprofeno se efectúa conforme a dos procesos: uno menor (hidroxilación) y el otro, el predominante, es por conjugación al ácido glucurónico. Menos del 1% de la dosis administrada de ketoprofeno se encuentra sin cambios en la orina.

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.

Por edad: La absorción de ketoprofeno no se modifica, la prolongación de la vida media de eliminación y la disminución del aclaramiento total tiende a reflejar una disminución de la transformación metabólica.

Insuficiencia renal: Hay una disminución del aclaramiento plasmático y un aumento de la vida media de eliminación. La excreción, esencialmente urinaria, es rápida ya que más del 50% de la dosis administrada es eliminada en el curso de las 6 horas siguientes a la toma, cualquiera que sea la vía de administración.

FARMACODINAMIA - MODO DE ACCIÓN

Oxitetraciclina

La oxitetraciclina es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas. *In vitro*, son drogas básicamente bacteriostáticas; sin embargo, en grandes concentraciones, son bactericidas frecuentemente. 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 exacto 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.

La oxitetraciclina es un antibiótico de amplio espectro activo contra una amplia gama de bacterias como: bacterias aeróbicas y anaeróbicas Gram-positivas y Gram-negativas, micoplasmas, rickettsias, chlamydias, incluso algunos protozoos (amoebae). Cadenas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Klebsiella* spp. y *Corynebacterium* spp., son frecuentemente resistentes, así como muchas *E. coli* patógenas aisladas. Hay por lo general resistencia cruzada entre las tetraciclinas.

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 antipléfrica. Otras acciones contribuyen a reforzar estos efectos, como el antagonismo de la bradicinina, 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. Éstas, 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 dioxigenasa (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.

La acción sobre la lipooxigenasa es casi exclusiva del ketoprofeno, por lo que es mucho más efectivo en la supresión de la quimiotaxia y de la inflamación, aproximándose a la acción de los corticoides. Posee una actividad analgésica de 50 a 100 veces mayor que la de la fenilbutazona, siendo a la vez muy seguro. Dosis de hasta 5 veces la recomendada en equinos, no producen efectos gastrointestinales y no presenta efectos deletéreos sobre los condrocitos ni sobre la síntesis de proteoglicanos.

INDICACIONES

Indicado en bovinos, porcinos, ovinos y caprinos, 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, queratoconjuntivitis, clamidiosis, anaplasmosis, carbunco, rinitis atrófica, leptospirosis, pasteurelosis, actinomycosis, actinobacilosis, nocardiosis, eperythrozoonosis, haemobartonelosis, 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, pederma, mastitis septicémicas, infección umbilical/articular, dermatofitosis, en todas las infecciones no específicas e infecciones bacterianas secundarias a enfermedades víricas.

- **Ovinos y caprinos:** Neumonías, carbunco sintomático, mastitis septicémicas, bedsoniasis, 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 coadyuvante para el tratamiento del síndrome MMA (mastitis-metritis-agalactia). Además en infecciones bacterianas secundarias a enfermedades víricas.

Agentes etiológicos normalmente sensibles:

Actinobacillus 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 haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella abortus-ovis*, *Shigella equirulis*, *Staphylococcus aureus*, *S. hyicus*, *S. dysos*, *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.

Para cada inyección deben usarse una aguja y una jeringa estériles, limpiadas a fondo (estas deben ser esterilizadas hirviéndolas en agua por 15 minutos). Antes de sacar la solución de frasco, desinfectar la parte superior de la botella con un desinfectante adecuado, como alcohol al 70%. El lugar de aplicación de la inyección, de la misma manera, debe ser desinfectado. Las agujas que miden de 16 a 18 G y que tienen una longitud de 1 a 1 ½ pulgadas generalmente son las adecuadas para el ganado.

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

PERIODO DE RETIRO

No administrar a vacas en producción de leche destinada al consumo humano.

Carne: 28 días.

ADVERTENCIAS

- No mezclar con otro producto en la misma jeringa.
- Nunca aplicar por otra vía que no sea la indicada.
- Agitar el frasco antes de utilizarlo.
- La ligera opacidad del producto no altera su potencia antibiótica.
- Si la infección no cede 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.
- Cuando se administra intramuscularmente a los bovinos veinte días antes de ser sacrificados para el consumo humano, se produce decoloración del músculo, por lo cual se puede requerir el arreglo del (de los) lugar(es) de aplicación de la inyección y de los tejidos alrededor durante el procedimiento de "dressing".
- Al momento de la administración, puede llegar a producir dolor, el cual a los pocos minutos desaparecerá. Como en cualquier inyección intramuscular, puede aparecer alguna irritación tisular local, manifestándose a través de una hinchazón transitoria y decoloración en el lugar de aplicación de la inyección. Se puede minimizar el dolor inyectando la sustancia a la temperatura del cuerpo y siguiendo las instrucciones de dosificación.
- Se sabe que han ocurrido reacciones de naturaleza alérgica o anafiláctica, algunas veces mortales en animales hipersensibles luego de administrarse oxitetraciclina, por tales reacciones no son comunes. Debe suspenderse el uso de este producto al primer indicio de la existencia de cualquier reacción adversa o "shock" anafiláctico (visto en ojos vidriosos, aumento de salivación, dientes salidos, respiración rápida, temblores musculares, mareos, párpados hinchados y colapso). Se debe administrar adrenalina en los niveles de dosis recomendados y llamar al veterinario inmediatamente.
- Conservar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz. No someter a temperaturas extremas. Mantener alejado del alcance de los niños.
- Agrovit Market S.A. no se responsabiliza por los daños causados por el mal uso del producto.

cloxacillin sodium, erythromycin, iron dextran, methicillin sodium, oxacillin sodium, phenytoin sodium, sodium bicarbonate, sulfadiazine sodium and sulfafurazolidianolamine.

- 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).
- There is no scientific base to support that the concomitant administration of vitamins increase the tolerance to tetracycline.

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.

UNDESIRABLE EFFECTS

Oxytetracycline

- At therapeutic doses with an adequate frequency and duration of the treatment there aren't undesired effects.
- Regarding the general adverse effects, only after the administration of 4 to 10 times the normal dose of oxytetracycline, intolerance symptoms appear such as balance disorders, vomits, dizziness, etc. After using therapeutic doses have not been observed any alterations.
- 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.
- Irritation on the injection site.
- Toxicity on calcified tissues: 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 these, 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.
- Hepatic toxicity, in presence of previous hepatic damage.
- Renal toxicity: it always happens in relation with a previous renal dysfunction or with the use of products after its expiry date. 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.

Ketoprofen

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

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

- Kidney damage can occur when use Proxifen® 23 L.A. after its expiration date.
- 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: Reg. SENASAG PUV F N° 003128/08; Reg. Cambodia: 0132/0709 VPV; Costa Rica: Reg. MAG PE10-05-31-3384; Reg. Ecuador: 2C1- 12A- 10731- AGROCALIDAD; Reg. Guatemala: PE241-07-01-1253; Reg. Kuwait: 678; Reg. Mexico: Q-0616-003; Reg. Nicaragua: 7955; Reg. Pakistan: 053949; Reg. Panama: RF-3547-06; Reg. Dominican Rep.: 5632; Reg. Syria: 2/3/427; Reg. Venezuela: MAT-SASA-M.I 12-212

Proxifen® is a registered trademark of



agrovetermarket
animalhealth

Av. Canada 3792-3798, San Luis. Lima 30 - Peru
Tel.: (511) 2 300 300

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

Proxifen® 23 L.A.

Injectable solution

Long-acting Antibiotic - Nonsteroidal Anti-inflammatory Combination

agrovetermarket s.a.

FORMULATION

Each mL contains:

Oxytetracycline dihydrate.....	200 mg
Ketoprofen.....	30 mg
Long action vehicle and excipients.....	1 mL

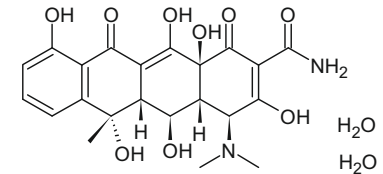
DESCRIPTION

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, 4ac, 5a, 5ac, 6β, 12a c)), 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.

Tetracyclines distribute rapidly and extensively in the body, particularly after parenteral administration. They enter almost all tissues and body fluids; high concentrations are found in the kidneys, liver, bile, lungs, spleen, and bone. Lower concentrations are found in serosal fluids, synovia, CSF, ascitic fluid, prostatic fluid, and vitreous humor. Because tetracyclines tend to chelate calcium ions (less so for doxycycline), they are deposited irreversibly in the growing bones and in dentin and enamel of unerupted teeth of young animals, or even the fetus if transplacental passage occurs. Tetracyclines are bound to plasma proteins to varying degrees (eg, oxytetracycline, 30%; tetracycline, 60%; doxycycline, 90%).

Tetracyclines are excreted via the kidneys (mainly by glomerular filtration, partially by tubular secretion) and the GI tract (biliary elimination and directly by incomplete absorption) recoverable from the urine. Many factors can influence in renal elimination, including age, administration route, urine pH, glomerular filtration rate, renal disease and tetracycline used. Intestinal elimination is always significant, commonly 10 to 20%, even with parenteral administration. 72 hours after oral administration, between 4 and 10% of the administered drug could be recovered in urine.

Tetracyclines undergo enterohepatic circulation, with much of the drug excreted in bile being reabsorbed from the intestine. This process contributes to the half-life of 6–10 hours, which is unusually long for drugs that are eliminated mainly by renal excretion.

Absorption: The absorption of parenterally administered oxytetracycline is complete and higher than that obtained by oral route. Oxytetracycline absorption by intramuscular and subcutaneous route is excellent. Oxytetracycline administered intravenously reaches peak blood concentrations in 60 to 90 minutes (10 mg oxytetracycline/mL) then diminishes but maintains important concentrations even after 12 to 24 hours from a single injection. 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. A high proportion of oxytetracycline excreted via bile is partially reabsorbed by the small intestine via enterohepatic recirculation.

It is observed that there is CSF penetration, but at concentrations lower than those in plasma, being necessary the intravenous route to achieve detectable levels. To maintain adequate plasma concentrations is very important the rate of absorption.

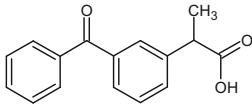
Metabolism: Tetracyclines have various degrees of metabolism, it binds reversibly to plasma proteins. Biliary concentrations may be up to 30 times those in serum. Degradation products of oxytetracycline are terracinoic acid, isodecarboxy terracinoic acid, terranaphthol, 7-hydroxy-3-methylphthalide and naphthacene.

Excretion: It is excreted mainly via kidneys, 10% is excreted in feces. It is 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



Ketoprofen is a very powerful and safe non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) of the propionic group, derivative of aryl-carboxylic acid, which include ibuprofen, naproxen and fenoprofen. 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: Successive measurements of serum rates after administration of a therapeutic dose showed that ketoprofen is rapidly absorbed. 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. Ketoprofen is distributed in all tissues, including the musculoskeletal system, preferably in the synovial fluid. It crosses the placental barrier.

Metabolism: Two processes are involved in the biotransformation of ketoprofen: one very minor (hydroxylation), and the other largely predominant (conjugation with glucuronic acid). Less than 1% of the dose of ketoprofen administered is recovered in unchanged form in the urine.

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.

Elderly: The absorption of ketoprofen is not modified. However, there is an increase in elimination half-life and a decrease in plasma clearance and renal function, which may reflect a slower biotransformation.

Renal failure: A decrease in plasma clearance and renal function, and increased half-life, which correlates with the severity of renal failure. Excretion, mainly urinary tract is rapid, there is a removal of 50% of the administered dose during the 6 hours after drug administration, whatever the route of administration.

PHARMACODYNAMIC - MECHANISM OF ACTION

Oxytetracycline

Oxytetracycline is a tetracycline group antibiotic. *In vitro*, are generally bacteriostatic, however, at high concentrations they become bactericidal. It is a broad-spectrum antibiotic which interferes 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 (palladium) 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 contribute 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 suprasegmental 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.

Ketoprofen stimulates the activity of a liver enzyme, tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO). Variations of this enzyme have a direct effect on the formation of kynurenic 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 summary, 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 lipoxygenase (both of arachidonic acid cascade), to obtain a higher activity and preventing chronic inflammation.

Ketoprofen has an almost exclusive action on lipoxygenase; therefore, it is much more effective in suppressing chemotaxis and inflammation, approximating to corticosteroids action. It has analgesic activity 50 to 100 times greater than phenylbutazone while being very safe. Administration of up to 5 times the recommended dose in horses do not cause gastrointestinal effects and no show deleterious effects on chondrocytes and on proteoglycan synthesis.

INDICATIONS

Indicated in cattle, swine, sheep, goats and camelids, in all infectious processes with inflammation, painful and febrile 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, septicaemic mastitis, umbilical / joint infection, dermatophilosis, in any non-specific infections and secondary bacterial infections after viral diseases.
- **Sheep, camelids and goats:** Pneumonia, blackleg, septicaemic mastitis, bedsoniasis, 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 anatipestifer*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella abortus-ovis*, *Shigella equirilis*, *Staphylococcus aureus*, S. *hyicus*, S. *hyos*, *Streptococcus agalactiae*, S. *dysgalactiae*, S. *equi*, S. *uberis*, *Vibrio fetus*.

DOSAGE 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.

A thoroughly cleaned, sterile needle and syringe should be used for each injection (needles and syringes may be sterilized by boiling in water for 15 minutes). Before withdrawing the solution from the bottle, disinfect the rubber cap on the bottle with a suitable disinfectant, such as 70% alcohol. The injection site should be similarly cleaned with the disinfectant. Needles of 16 to 18 gauge and 1 to 1 1/2 inches long are adequate for intramuscular injections in cattle.

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 appear.

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.
- Do not inject through other route other than the indicated one.
- 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.
- When administered intramuscularly to cattle within twenty days of slaughter, muscle discoloration may necessitate trimming of the injection site(s) and surrounding tissues during the dressing procedure.
- The administration may cause pain which will soon disappear. As any other intramuscular injection, it may irritate local tissues producing a temporary swelling and may decolorize the place of injection. The pain can be minimized by injecting the substance at body temperature and by avoiding using faulty injection techniques.
- There have been allergic or anaphylactic reactions, some of them were mortal for hypersensitive animals that received oxytetracycline solution, but these reactions are not common. The use of this product must be interrupted when an adverse reaction or anaphylactic "shock" is present (manifested in glassy eyes, increase of salivation, prominent teeth, quick respiration, muscular shaking, dizziness, swollen eyelids and collapse). Adrenaline must be administered in the recommended dose levels and a veterinarian must be called immediately.
- Keep in a dry, cool place, protected from light. Storage among 15° to 30° C. Keep out of reach of children and domestic animals.
- Agrovet Market S.A. is not responsible for the consequences of a different use (of the product) to the one indicated in this leaflet.

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.

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.

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 alkalies, aminophylline, amphotericin, ampicillin, sodium, barbiturates, benzylpenicillin, carbenicillin sodium, cephalirin sodium, cephalotin sodium, cephalozin sodium,