

ROUTE OF ADMINISTRATION AND DOSAGE

Oral route by direct or dissolved-dispersed administration in 5 mL of milk or water.

Dogs: The recommended dose is 5-10 mg/kg of cefpodoxime and 3.13-6.25 mg/kg of clavulanic acid every 24 hours. In practice: 1 tablet/10-20 kg every 24 hours for 7 days or up to 3 days after the remission of clinical signs.

Cats: The recommended dose is 5-10 mg/kg and 3.13-6.25 mg/kg of clavulanic acid every 12-24 hours. In practice: ½ tablet/10 Kg every 12 hours or ½ tablet/5 Kg every 24 hours up to 3 days after the resolution of the signs.

The tablets are scored for an adequate dose calculation in small animals. The treatments and their duration are only suggested, so it is left to the treating Veterinarian, but they should never be less than 3 days. The treatment must not exceed 28 days in any case. In case there is no response within 3-5 days of treatment, the medication should be discontinued and the therapy reassessed.

CONSIDERATIONS FOR A CORRECT ADMINISTRATION

- For direct administration, it is recommended to place the tablet in the back of the animal's mouth and make it swallow with a quick and careful handling since it is much more fragile and soluble than normal pills.
- For dissolved administration, milk or water should preferably be boiled and cooled.

PRECAUTIONS/ADVERSE EFFECTS

- A careful handling of the tablets is recommended since they are much more fragile and soluble than the normal tablets.
- Sale under recipe.
- Do not administer by any other route than oral.
- Although it can be administered with meals or not, administering it with food could improve its absorption.
- In isolated cases, anorexia, thirst, diarrhea and vomiting may occur. However, since cefpodoxime proxetil is a prodrug, gastrointestinal reactions are much less than with other cephalosporins. The treatment is symptomatic; if they appear, stop the treatment and consult your veterinarian.
- Blood dyscrasia can be observed, including neutropenia after high doses of cephalosporins.
- On very rare occasions, bleeding disorders have been described with some cephalosporins.
- Interactions of the drug and/or related problems: oral absorption of cefpodoxime could be inhibited by H2 blockers (eg cimetidine, ranitidine) and oral antacids (those that could reduce oral absorption up to 30%). Cephalosporins can be administered with other antibiotics to increase the spectrum.
- Cross-sensitivity and/or related problems: although it is rare, animals allergic to penicillin could also be allergic to cefpodoxime.
- Pregnancy/reproduction/lactation: administration safety of cefpodoxime and clavulanate in pregnant, reproducing or lactating animals has not been demonstrated. Use according to the evaluation of the veterinarian.
- Alterations of laboratory values: alterations in laboratory value related to the use of cefpodoxime and clavulanate in animals are rare. Occasionally they can induce a false positive in the Coombs test.
- Do not administer to other animal species different than those indicated in this leaflet.
- Agrovvet Market S.A. is not responsible for the consequences arising from the use of (the product) different from what is indicated in this leaflet.

CONTRAINDICATIONS

- Do not use in animals with hypersensitivity to cefpodoxime/potassium clavulanate. Adverse reactions due to hypersensitivity may include acute anaphylaxis, respiratory distress, fever and/or urticaria. The treatment should be implemented immediately and should include parenteral epinephrine (adrenaline), oxygen administration and respiratory support if necessary.
- In animals with hepatic and renal insufficiency the dosage should be carefully evaluated.

STORAGE

Store in a cool, dry place protected from light between 15°C and 30°C. Keep out of reach of children.

COMMERCIAL PRESENTATION

Box x 30 dispersible blistered tablets.

Reg. SENASA Peru: F.82.31.1.0074

Cefoxi-Tabs® is a registered trademark of



agrovvetmarket
animalhealth

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

Tel: (511) 2 300 300

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

VO 06/08

Cefoxi-Tabs® C

Tabletas Dispersables Ranuradas

Antibiótico Cefalosporínico de Última Generación con Inhibidor de Resistencia Bacteriana y Larga Vida Media

agrovvetmarket s.a.

FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:

Cefpodoxime (como cefpodoxime proxetil) 100 mg
Ácido Clavulánico (como Clavulanato de Potasio) 62.5 mg
Excipientes c.s.p. 1 tableta

CARACTERÍSTICAS

Cefoxi-Tabs® C, es una asociación de acción sinérgica compuesta por un antibiótico de amplio espectro (cefpodoxime) y un inhibidor de las β-lactamasas, el clavulanato de potasio (sal potásica del ácido clavulánico).

Su presentación en tabletas dispersables, permite su administración ya sea vía directa o disuelta -dispersa- con la leche o el agua (se deshacen en ellas en tres minutos). Esta última forma es especialmente importante en casos de animales muy jóvenes, geriátricos, en convalecencia o con problemas para tragar pastillas (disfagia). Su agradable sabor colabora con una administración más fácil.

El cefpodoxime, perteneciente al grupo de los antibióticos β-lactámicos cefalosporínicos de tercera generación -a diferencia de los de primera generación-, tiene actividad bactericida no solo contra bacterias gram-positivas sensibles si no también contra varias gram-negativas, de la familia enterobacteraceae (excluyendo a *Pseudomonas spp.*) como *Escherichia coli*, *Proteus spp.* y *Klebsiella spp.* y contra *Pasteurella multocida*. El espectro de acción de Gram-positivas incluye *Staphylococcus spp.*, estreptococos alfa y beta-hemolíticos. Es sensible a la destrucción por beta-lactamasas, por lo que al ser administrado solo no es efectivo contra bacterias que producen estas enzimas. Se combina con proxetil para producir un éster que mejora la absorción oral. De acuerdo a esto, como éster que es, es un profármaco que necesita convertirse en la forma activa *cefpodoxime*.

El *clavulanato de potasio* es un inhibidor de la aparición natural -no competitivo- de las beta-lactamasas producidas por bacterias gram-positivas -y también varias gram-negativas- y es producido por la fermentación del *Streptomyces clavuligerus*. Aun cuando tiene una estructura química beta-lactámica, tiene poca actividad antibacterial por sí solo. Sin embargo, cuando se administra conjuntamente con cefpodoxime, tiene el poder de extender su actividad al prevenir la destrucción por enzimas bacteriales. Es así que extiende el espectro de acción de cefpodoxime, incluyendo bacterias productoras de beta-lactamasas, entre ellas: algunas especies de *Escherichia coli* y *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* Algunas enzimas beta-lactamasas, incluyendo las producidas por *Enterobacter spp.* y *Pseudomonas spp.*, no son afectadas por el clavulanato.

Mecanismos de Acción / Farmacología / Farmacodinamia

Cefpodoxime inhibe la síntesis de la pared bacteriana. Se considera una bactericida con relativa resistencia a las beta-lactamasas. Inhibe el tercer y último paso de la síntesis de la pared bacteriana, uniéndose específicamente a unas proteínas denominadas PBPs (del inglés "penicillin-binding proteins") proteínas presentes en todas las células bacterianas. De esta forma, la capacidad de la cefpodoxima hacia un determinado microorganismo depende de su capacidad para llegar y fijarse a las PBPs. Una vez fijado el antibiótico a estas proteínas, la síntesis de la pared bacteriana queda interrumpida y la bacteria experimenta la una autólisis. La lisis de la bacteria se lleva a cabo gracias a determinadas enzimas (autolisinas).

El *clavulanato de potasio* actúa uniéndose de forma irreversible a la enzima betalactamasa, previniendo la hidrólisis del anillo betalactámico de la penicilina. El *clavulanato* primero forma un complejo no covalente, el cual es completamente reversible con un agente betalactámico; posteriormente reconoce el residuo de serina en el sitio activo de la enzima betalactamasa. La estructura del inhibidor se abre y forma un complejo covalente acilenzima con el residuo de serina. Esto impide la liberación de la enzima betalactamasa y que la enzima betalactamasa hidrolice la penicilina.

Absorción: *Cefpodoxime proxetil* es un profármaco que se desesterifica a su metabolito activo, cefpodoxime y se absorbe desde el tracto gastrointestinal. En perros, tanto el *cefpodoxime proxetil* como el *clavulanato* no se ven afectadas adversamente por la presencia de alimentos en el estómago, y son estables en presencia del ácido gástrico, por lo tanto, se absorben muy bien luego de la administración oral.

Biodisponibilidad: Después de la administración oral a Beagles en ayunas, la biodisponibilidad oral de cefpodoxime fue del 63.1 ± 5.3%. Su vida media prolongada (5.6 horas) permite la dosificación una vez al día.

Distribución: *Cefpodoxime* se distribuye en el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 151 ± 27 mL/kg. Los niveles séricos máximos del ácido clavulánico, ocurren 1-2 horas después de la administración oral y tiene aproximadamente una semivida de eliminación plasmática de 1 hora.

Eliminación: Como otros antibióticos betalactámicos, la cefpodoxima se elimina principalmente en la orina, con un vida aparente media de eliminación de aproximadamente 5-6 horas después de su administración oral, por lo que **Cefoxi-Tabs® C** se elimina principalmente sin cambios a través de la vía renal (filtración glomerular y secreción tubular).

INDICACIONES

Para el tratamiento y prevención de infecciones cutáneas (heridas, abscesos y piodermas) y tejidos blandos; neumonías, bronquitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis, otitis media y otras infecciones del tracto respiratorio alto y bajo; infecciones del tracto genito-urinario y otras causadas por gérmenes sensibles a la asociación, principalmente cepas de *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus* resistentes a las penicilinas, *Streptococcus canis*, (grupo G, β hemolítico), *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* y *Proteus mirabilis*, entre otras.

ESPECIES DE DESTINO

Caninos y felinos.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

Via oral mediante administración directa o disuelta -dispersa- en 5 mL de leche o agua.

Caninos: La dosis recomendada es de 5-10 mg/kg de cefpodoxime y 3.13-6.25 mg/kg de ácido clavulánico cada 24 horas. En la práctica: 1 tableta/10-20 kg cada 24 horas por 7 días o hasta 3 días luego de la remisión de los síntomas clínicos

Felinos: La dosis recomendada es de 5-10 mg/kg y 3.13-6.25 mg/kg de ácido clavulánico cada 12-24 horas. En la práctica: ½ tableta /10 Kg cada 12 horas ó ¼ tableta /5 Kg cada 24 horas hasta 3 días luego de la resolución del cuadro.

Las tabletas son ranuradas para un adecuado cálculo de dosis en animales pequeños. Los tratamientos y su duración son solo sugeridos, por lo que queda a cargo del Médico Veterinario tratante, pero nunca deberían ser menores a 3 días. El tratamiento en ningún caso deberá exceder los 28 días. En caso de que no exista respuesta a los 3-5 días de tratamiento, el medicamento debería discontinuarse y la terapia ser reevaluada.

CONSIDERACIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

- Para la administración directa, se recomienda depositar la tableta en la parte posterior de la boca del animal y hacerla tragar con un manejo rápido y cuidadoso de la misma puesto que es mucho más frágil y soluble que las pastillas normales.
- Para la administración disuelta, la leche o agua deben ser de preferencia hervidas y frías.

PRECAUCIONES/EFFECTOS ADVERSOS

- Se recomienda un manejo cuidadoso de las tabletas puesto que son mucho más frágiles y solubles que las pastillas normales. Venta bajo receta.
- No administrar por otra vía que no sea la oral.
- Aunque puede administrarse con las comidas o no, administrarlo con la comida podría mejorar su absorción.
- En casos aislados pueden presentarse anorexia, sed, diarrea y vómitos. Sin embargo, como el cefpodoxime proxetil es un profármaco, las reacciones gastrointestinales son mucho menores que con otras cefalosporinas. El tratamiento es sintomático; si aparecieran, interrumpir el tratamiento y consultar con su veterinario.
- Puede observarse discrasia sanguínea, incluidas neutropenias después de altas dosis de cefalosporinas.
- En raras ocasiones se han descrito desórdenes hemorrágicos con algunas cefalosporinas.
- Interacciones de la droga y/o problemas relacionados: la absorción oral de cefpodoxime podría estar inhibida por bloqueadores H2 (p.e. cimetidina, ranitidina) y antiácidos orales (los que podrían reducir la absorción oral hasta en un 30%). Las cefalosporinas pueden ser administradas con otros antibióticos para incrementar el espectro.
- Sensibilidad cruzada y/o problemas relacionados: aunque es raro, animales alérgicos a la penicilina podrían ser también alérgicos a cefpodoxime.
- Preez/reproducción/lactación: no se ha demostrado la seguridad de la administración de cefpodoxime y clavulanato en animales preñados, reproductoras o lactantes. Utilizar de acuerdo a la evaluación del médico veterinario.
- Alteraciones de valores de laboratorio: son raras las alteraciones del valor de laboratorio relativos específicamente al uso de cefpodoxime y clavulanato en animales. Ocasionalmente pueden inducir un falso positivo en la prueba de Coombs.
- No administrar a otras especies animales, diferentes a las indicadas en este inserto.
- Agrovét Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas del uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.

CONTRAINDICACIONES

- No utilizar en animales con hipersensibilidad a la cefpodoxime/clavulanato de potasio. Reacciones adversas por hipersensibilidad pueden incluir anafilaxis aguda, dificultad respiratoria, fiebre y/o urticaria. El tratamiento debe implementarse de inmediato y debería incluir epinefrina (adrenalina) parenteral, administración de oxígeno y ayuda respiratoria de ser el caso.
- En animales con insuficiencia hepática y renal se deberá evaluar cuidadosamente la posología.

ALMACENAMIENTO

Conservar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz entre 15°C y 30°C. Mantener alejado del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja x 30 tabletas dispersables blisteadas.

Reg. SENASA Perú: F.82.31.I.0074

Cefoxi-Tabs® es una marca registrada de



agrovétmarket
animalhealth

Av. Canada 3792-3798, San Luis, Lima 15021 - Peru
Tel.: (511) 2 300 300
Email: ventas@agrovétmarket.com - Web: www.agrovétmarket.com

Fab. por Finecure Pharmaceuticals Ltd.
303, Third Eye One, Opp. Havmor, Nr. Panchwati, India.
VENTA BAJO RECETA

Cefoxi-Tabs® C

Dispersible Scored Tablets

Last Generation Cephalosporin Antibiotic with Bacterial Resistance Inhibitor and Long Mean Life

agrovétmarket s.a.

FORMULATION

Each tablet contains:
Cefpodoxime (as cefpodoxime proxetil) 100 mg
Clavulanic Acid (as Potassium Clavulanate) 62.5 mg
Excipients q.s.ad 1 tablet

CHARACTERISTICS

Cefoxi-Tabs® C is an association of synergistic action composed of a broad-spectrum antibiotic (cefpodoxime) and an inhibitor of β -lactamases, potassium clavulanate (potassium salt of clavulanic acid).

Its presentation in dispersible tablets, allows its administration either directly or dissolved -dispersed- with milk or water (they dissolve in three minutes). This last form is especially important in cases of very young animals, geriatric, convalescent or with problems swallowing pills (dysphagia). Its tasty flavor contributes to an easier administration.

Cefpodoxime, belonging to the group of β -lactam cephalosporin antibiotics of third generation, unlike the first generation, has bactericidal activity not only against gram-positive sensitive bacteria but also against several gram-negative, family enterobacteraceae (excluding *Pseudomonas spp.*) such as *Escherichia coli*, *Proteus spp.* and *Klebsiella spp.* and against *Pasteurella multocida*. The spectrum of action of Gram-positive includes *Staphylococcus spp.*, alpha and beta-hemolytic streptococci. It is sensitive to destruction by beta-lactamases, so when administered alone it is not effective against bacteria that produce these enzymes. It is combined with proxetil to produce an ester that improves oral absorption. According to this, as an ester, it is a prodrug that needs to become the active form, *cefpodoxime*.

Potassium clavulanate is an inhibitor of the natural, non-competitive appearance of beta-lactamases produced by gram-positive bacteria - and also several gram-negative - and is produced by the fermentation of *Streptomyces clavuligerus*. Even though it has a beta-lactam chemical structure, it has little antibacterial activity on its own. However, when administered in conjunction with cefpodoxime, it has the power to extend its activity by preventing destruction by bacterial enzymes. Thus, it extends the spectrum of action of cefpodoxime, including beta-lactamase-producing bacteria, including: some species of *Escherichia coli* and *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* Some beta-lactamase enzymes, including those produced by *Enterobacter spp.* and *Pseudomonas spp.*, are not affected by clavulanate.

Mechanisms of Action / Pharmacology / Pharmacodynamics

Cefpodoxime inhibits the synthesis of the bacterial wall. It is considered a bactericide with relative resistance to beta-lactamases. It inhibits the third and last step of the synthesis of the bacterial wall, joining specifically to proteins denominated PBPs (penicillin-binding proteins) present in all the bacterial cells. In this way, the capacity of cefpodoxime towards a specific microorganism depends on its capacity to reach and fix itself to PBPs. Once the antibiotic is fixed to these proteins, the synthesis of the bacterial wall is interrupted and the bacteria undergoes an autolysis. The lysis of the bacteria is carried out thanks to certain enzymes (autolysins).

Potassium clavulanate acts irreversibly binding to the beta-lactamase enzyme, preventing the hydrolysis of the beta-lactam ring of penicillin. *Clavulanate* first forms a non-covalent complex, which is completely reversible with a beta-lactam agent; subsequently it recognizes the serine residue in the active site of the beta-lactamase enzyme. The structure of the inhibitor opens and forms a covalent complex acylenzyme with the serine residue. This prevents the release of the beta-lactamase enzyme and that the beta-lactamase enzyme hydrolyzes penicillin.

Absorption: *Cefpodoxime proxetil* is a prodrug that is deesterified to its active metabolite, cefpodoxime and is absorbed from the gastrointestinal tract. In dogs, both *cefpodoxime proxetil* and *clavulanate* are not adversely affected by the presence of food in the stomach, and are stable in the presence of gastric acid, therefore, they are absorbed very well after oral administration.

Bioavailability: After oral administration to fasting Beagles, the oral bioavailability of cefpodoxime was 63.1 ± 5.3%. Its long half-life (5.6 hours) allows dosing once a day.

Distribution: *Cefpodoxime* is distributed in the body with an apparent volume of distribution of 151 ± 27 mL/kg. Maximum serum levels of clavulanic acid, occur 1-2 hours after oral administration and have approximately a half-life of plasma elimination of 1 hour.

Elimination: Like other beta-lactam antibiotics, cefpodoxime is mainly eliminated in the urine, with an apparent elimination half-life of approximately 5-6 hours after oral administration, so that **Cefoxi-Tabs® C** is eliminated mainly without changes through the renal pathway (glomerular filtration and tubular secretion).

INDICATIONS

For the treatment and prevention of skin infections (wounds, abscesses and pyoderma) and soft tissues; pneumonias, bronchitis, sinusitis, pharyngitis, tonsillitis, otitis media and other infections of the upper and lower respiratory tract; infections of the genito-urinary tract and others caused by germs sensitive to the association, mainly strains of *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus* resistant to penicillins, *Streptococcus canis*, (group G, β hemolytic), *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* and *Proteus mirabilis*, among others

TARGET SPECIES

Dogs and cats.