

Agrovet

Duocortyl®

Potente Asociación Corticoide de Acción Dual

Antinflamatorio - Inmunosupresor – Antialérgico – Antitóxico - Gluconeogenético

Suspensión inyectable

USO VETERINARIO

Composición

Cada 1 mL contienen:	
Prednisolona (como acetato)	7.5 mg
Dexametasona (como sodio fosfato)	2.5 mg
Excipientes	c.s.p. 1 mL

Características

Duocortyl® es un potente corticosteroide de doble acción en el tiempo. La dexametasona es un corticosteroide de acción prolongda con una semivida biológica de 36 a 72 horas mientras que la prednisolona es uno de acción relativamente corta, con una semivida de 12 a 36 horas. Así, **Duocortyl®** ofrece una acción rápida, inmediata y una duración prolongada, separando los tratamientos. Es así, que tras la administración de **Duocortyl®**, la prednisolona actúa en pocos minutos, aumentando el azúcar en sangre, y la dexametasona actúa con un efecto mucho más duradero. Combinando estos activos, se obtiene un efecto antiinflamatorio rápido, con una duración media del mismo de hasta 3 días.

La prednisolona y la dexametasona tienen una potente actividad antiinflamatoria y antihistaminica. **Duocortyl®** inyectable tiene una actividad mineralcorticoide marginal que reduce el riesgo de drenaje excesivo de minerales del organismo, como se observa tras el tratamiento con otras cortisonas potentes. Estabiliza la vascularidad de membranas epiteliales e inhibe la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación. También mejora el nivel de glucosa en sangre, que es lo deseado en casos de cetosis y choque.

Duocortyl® se recomienda en el tratamiento de afecciones endocrinas (p. ej., insuficiencia suprarrenal), enfermedades autoinmunes e inmunomediadas (p. ej., artritis reumatoide, lupus sistémico, miostitis masticatoria), afecciones alérgicas graves, anafilaxia, envenenamiento, enfermedades respiratorias (p. ej., asma), enfermedades dermatológicas (p. ej., pénfigo, dermatosis alérgicas), trastornos hematológicos (p. ej., trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune), neoplasias, trastornos del sistema nervioso (p. ej., aumento de la presión del LCR), enfermedades gastrointestinales (p. ej., exacerbaciones de colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedades renales (p. ej., síndrome nefrótico) e inducción de la maduración fetal. El uso de altas dosis de glucocorticoides en el tratamiento del shock hemorrágico o hipovolémico, traumatismo craneoencefálico, traumatismo medular y/o sepsis no está respaldado.

Farmacodinamia y Mecanismo de Acción

Los glucocorticoides son hormonas naturales que previenen o suprimen las respuestas inmunes e inflamatorias cuando se administran en dosis farmacológicas. Los glucocorticoides libres cruzan fácilmente las membranas de las células y se unen a receptores citoplasmáticos específicos, induciendo una serie de respuestas que modifican la transcripción y, por tanto, la síntesis de proteínas. Estas respuestas son la inhibición de la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación, la interferencia con los mediadores de la inflamación y la supresión de las respuestas inmunológicas. La acción antiinflamatoria de los glucocorticoides implica proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, las llamadas lipocortinas. A su vez, las lipocortinas controlan la biosíntesis de una serie de potentes mediadores de la inflamación como son las prostaglandinas y los leucotrienos. Algunas de las respuestas de los glucocorticoides son la reducción del edema y una supresión general de la respuesta inmunológica.

Prednisolona

El acetato de prednisolona es un glucocorticoide sintético. En el organismo del animal, el residuo de acetato se escinde del acetato de prednisolona y se libera el componente activo de la molécula: la prednisolona. En comparación con el cortisol sintetizado endógenamente, la prednisolona tiene una actividad glucocorticoide de 4 a 5 veces superior, dependiendo del parámetro examinado (por ejemplo, potencia antiinflamatoria, almacenamiento de glucógeno en el hígado), mientras que su actividad mineralcorticoide es ligeramente inferior. La prednisolona interviene en el eje hipotálámico-hipofisario-adrenocortical mediante la inhibición de la síntesis de ACTH (retroalimentación negativa), lo que provoca la inhibición de la secreción de cortisol en la glándula suprarrenal y puede causar, tras un uso prolongado, insuficiencia corticosuprarrenal. La prednisolona ejerce su acción farmacológica tras su absorción pasiva por las células. La prednisolona actúa principalmente tras unirse a un receptor citoplasmático y trasladarse al núcleo, desde donde provoca un cambio en la síntesis de proteínas celulares al influir en la transcripción y formación de ARNm específicos. Básicamente, la prednisolona, como todos los glucocorticoides, afecta al metabolismo de los hidratos de carbono (aumento de la gluconeogénesis), de las proteínas (movilización de aminoácidos por procesos metabólicos catabólicos) y de los lípidos (redistribución de las grasas), y también presenta propiedades antiinflamatorias, antialérgicas, estabilizadoras de la membrana e inmunosupresoras.

Dexametasona

La dexametasona fosfato es un esteroide sintético con importante acción antiinflamatoria y antialérgica. Su efecto es 4-6 veces más fuerte que el de la prednisolona (en su actividad glucogénica y antiinflamatoria). Su acción mineralcorticoide es mínima, de modo tal que la incidencia de efectos colaterales es muy reducida. Además del efecto antiinflamatorio, también tiene un pronunciado efecto antialérgico y antitóxico. Los corticosteroides aumentan la actividad de la médula ósea y, al controlar el metabolismo de las proteínas, aumentan la producción de glucógeno hepático.

Inhibe la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación e interfiere en la función de los mediadores de la respuesta inflamatoria y supresión de la respuesta inmune humoral. Estabiliza las membranas celulares e inhibe la proliferación de fibroblastos, macrófagos, sensibilización de linfocitos y células mediadoras. Incrementa la excreción de potasio y calcio, reabsorción de sodio y cloro. Disminuye la respuesta a los pirógenos y a nivel hematopoyético incrementa el número de plaquetas, neutrófilos y eritrocitos circulantes. Evita la vasoconstricción y aumenta las reservas de glucógeno hepático debido a que estimula la gluconeogénesis.

Farmacocinética

Prednisolona

Tras la administración intramuscular de acetato de prednisolona en animales, la prednisolona se libera muy lentamente por escisión del residuo de acetato de la prednisolona, mediada por las esterasas

endógenas, pasando después a la circulación sistémica y distribuyéndose por todo el organismo. Por consiguiente, la prednisolona se absorbe gradualmente en el lugar de la inyección durante un largo período de tiempo y consigue un efecto a largo plazo. Aproximadamente ¾ de la prednisolona se une a la transcortina y a la albúmina. La prednisolona atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y cruza la barrera placentaria en distintos grados según la especie animal. También pasa a la leche en pequeñas cantidades. Los niveles plasmáticos máximos en el perro se alcanzan aproximadamente a las 2,9 horas, en el gato a las 4,4 horas y en el caballo a las 10,0 horas. Tras la administración intramuscular del acetato, la prednisolona se elimina con una semivida media de 28,5 horas en el perro y 48,5 horas en el gato. Los niveles detectables de prednisolona aparecen en el plasma de los bovinos sólo unos 15 minutos después de la inyección intramuscular; las concentraciones máximas se alcanzan 3-4 horas después de la administración. Tras la administración intramuscular del acetato, la prednisolona se elimina con una semivida de eliminación media en el ganado de unas 30,9 horas. La prednisolona se transforma en varios metabolitos principalmente en el hígado, los cuales, tras la reducción de un grupo ceto, se conjugan con ácido sulfúrico o ácido glucurónico y se excretan por vía biliar y renal. También se excretan pequeñas cantidades sin cambios.

Dexametasona

Las sales hidrosolubles de la dexametasona, como el fosfato de sodio, se absorben rápidamente alcanzándose la concentración plasmática máxima al cabo de 1-2 horas luego de su administración. En la circulación sistémica, la dexametasona se une débilmente a las proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente a los tejidos, siendo activa la porción no fijada a las proteínas. El fármaco se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, hígado, piel y músculos. Los corticoides cruzan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna. La dexametasona es metabolizada en el hígado originando productos inactivos que son eliminados en la orina (75%) y bilis (25%).

La duración de la acción de la dexametasona inyectada depende del modo de la inyección (intramuscular o intraarticular) y de la irrigación del sitio inyectado. La semivida de la dexametasona en perros es de =2 a 5 horas, pero la actividad biológica puede persistir durante 48-72 horas o más tras la administración. La semivida en bovinos es =4,5 a 5 horas y la semivida biológica de 36 a 54 horas. En un estudio de caballos, tras dosis de 0,05 mg/kg PO, IV, IM o IA, la semivida fue ≈3,5 horas, y las concentraciones de cortisol no volvieron al valor basal hasta 96 a 120 horas (IV, IM e IA) y 72 horas (PO) después de la administración.

Indicaciones

- Procesos inflamatorios no infecciosos, en especial inflamaciones muscular esqueléticas (artritis, artrosis, tendovaginitis, bursitis, luxaciones, miostitis y torceduras entre otras lesiones).
- Enfermedades infecciosas agudas -asociado a antibioterapia-: osteoartritis, linfangitis, artritis, bronconeumonías, septicemias, colienterotoxemia, mastitis, síndrome mastitis-metritis-agalaxia e infecciones del tracto urogenital, otitis, conjuntivitis, dermatitis, flemones entre otras.
- Inmunosupresión en casos de condiciones alérgicas como anafilaxia, asma, afecciones no específicas de la piel (dermatitis atópica, urticaria, prurito), laminitis, picaduras, mordedura de serpientes, alergias medicamentosas y en casos de enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso, artritis reumatoide y otras; así como en procesos tumorales y otras condiciones.
- Desórdenes metabólicos (p.e. cetosis primaria en bovinos, hipocalcemia, toxemia puerperal en cerdos, eclampsia)
- Terapias de emergencia, tales como estado de choque y colapso circulatorio (p.e. anafilaxia, envenenamiento, etc)
- Condiciones de estrés físico (p.e. trastornos febriles, traumatismos, cirugías, debilidad, quemaduras)
- Inducción del parto (y maduración inducida fetal) durante el último tercio de gestación.
- Afecciones endocrinas suprarrenales, en pacientes con insuficiencia suprarrenal conocida o cuando existan dudas sobre sus reservas adrenocorticales.

Especies de Destino

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

Vía de Administración y Dosis, Consideraciones y Directivas para su Correcta Administración

Via inyectable intramuscular, subcutánea o intrasinoial. Agitar antes de usar. Bovinos: 4-5 mL, equinos: 6-10 mL, porcinos, ovinos, caprinos y camélidos: 1-3 mL. En articulaciones, bolsas y vainas sinoviales: 1-2 mL; infiltraciones peritendinosas: 5-10 mL. Las dosis pueden ser ajustadas según la patología a tratar, de acuerdo a criterio del médico veterinario. El volumen de inyección no debe superar los 10 mL por punto de inyección en vacunos y equinos ni de 5 mL en las demás especies. Si es necesario, distribuya el volumen de inyección necesario en dos o más sitios.

Por lo general, se logra el resultado deseado luego de una sola aplicación. En caso de ser necesario un tratamiento de sostén luego de logrado el efecto terapéutico inicial, el mismo se efectuará a dosis reducidas, fijadas a criterio del profesional médico veterinario. No administrar por más de 5 días. En la aplicación vía intraarticular, se deben observar rigurosas medidas de asepsia.

Tolerancia y Seguridad, Sobredosis

- Dosis por encima de cuatro veces la dosis terapéutica han sido bien toleradas.
- Se ha observado un aumento transitorio del tiempo de sangría de unas 3-4 horas de duración a tres veces la dosis recomendada. Sobredosis diarias repetidas de cinco veces la dosis recomendada pueden dar lugar a anorexia y depresión, reversibles tras el cese de administración.
- Existen riesgos asociados con el uso, especialmente sistémico, de corticosteroides durante la preñez. Se sabe que la actividad sistémica de los corticosteroides al principio de la preñez ha causado anomalías fetales (paladar hendido, patas delanteras deformadas, focomelia y anasarca) en perros, conejos y roedores después de tratamientos repetidos con dosis considerablemente superiores al nivel terapéutico. Por otro lado, si se utilizan durante el último trimestre de la gestación, pueden precipitar un parto prematuro seguido de distocia, muerte fetal, retención de placenta y metritis. Por lo tanto, el producto debe usarse en animales gestantes solo de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo realizado por el veterinario responsable bajo el establecimiento estricto de la indicación. No usar en animales preñados durante el último tercio de la gestación.
- Los incrementos del TP (tiempo de protrombina) y TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado) son dependientes de la dosis. A dosis repetidas superiores a cinco veces la dosis recomendada, estos aumentos pueden persistir más de 1 semana tras la administración en perros sanos. Los signos asociados a estos defectos pueden incluir hemorragia en el aparato digestivo, las cavidades corporales y equimosis. A dosis repetidas superiores a diez veces la dosis recomendada podría producirse la muerte debido a hemorragia gastrointestinal.
- En caso de sobredosis, podría producirse daño hepatocelular y una elevación de la ALT dependiente de la dosis asociada.
- En caso de sobredosis, es necesario seguimiento hospitalario y administrar tratamiento sintomático de acuerdo a criterio veterinario.
- Cuando se usa durante la lactancia en vacas, puede ocurrir una reducción transitoria de la producción de leche. Usar solo en casos de necesidad estrictamente establecida en animales lactantes, ya que los glucocorticoides pasan a la leche y pueden producirse alteraciones del crecimiento en animales jóvenes. Utilizar durante la lactancia únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo del veterinario responsable.

Contraindicaciones

- No use en animales sensibles a cualquiera de los compuestos del producto.
- Los corticosteroides pueden causar aborto en el último período de la preñez, por lo que se recomienda no administrarlo durante la preñez a no ser que su médico veterinario lo prescriba.
- No usar en animales preñados durante el último tercio de la gestación.
- No usar en animales con úlceras gastrointestinales, úlceras corneales, heridas mal cicatrizadas.
- Infecciones virales durante la etapa vírmica o en casos de infecciones micóticas sistémicas.
- Infecciones bacterianas muy agudas.
- Osteoporosis, osteomalacia, hipocalcemia, hiperadrenocorticismos, diabetes mellitus, síndrome de Cushing.

- Hipertensión arterial grave.
- Glaucoma.
- No use en animales en animales con insuficiencia renal ni insuficiencia cardiaca salvo en situaciones que el riesgo/beneficio lo amerite de acuerdo a criterio veterinario.

Efectos Secundarios / Reacciones Adversas

- Los posibles efectos secundarios atribuibles a los corticosteroides incluyen retención de agua, sodio y pérdida de potasio, balance negativo de nitrógeno, supresión de la función cortical suprarrenal, retraso en la cicatrización de heridas, niveles elevados de SGPT y SAP, y vómitos y diarrea (ocasionalmente con sangre).
- Los glucocorticoides impiden la síntesis de ACTH. Como resultado, durante el tratamiento, la actividad de la corteza suprarrenal disminuye. En el caso de un solo tratamiento, este efecto dura aprox. 5 días. Tras una consulta, se decidirá si este efecto inhibidor puede prolongarse mediante un nuevo tratamiento.
- Los glucocorticoides tienen efectos antagonistas de la insulina, por lo que en tratamientos prolongados puede llevar al desarrollo de diabetes mellitus, especialmente en animales que están en un estado prediabético (diabetes subclínica).
- En muy raras ocasiones, tras la administración del producto se puede observar polidipsia, poliuria y/o polifagia así como elevación de enzimas hepáticas y otras discrasias sanguíneas.
- En tratamientos prolongados se describe un aumento en la incidencia de osteoporosis, especialmente en animales de edad avanzada. No se recomienda su uso durante la fase de recuperación de una fractura ósea. Puede también causar un aumento de la degradación proteica y su conversión a carbohidratos, lo mismo que supresión del crecimiento en animales jóvenes.
- En muy raras ocasiones, en tratamientos prolongados, puede producirse una inducción al Síndrome de Cushing.
- Los corticoides son drogas extremadamente potentes con profundos efectos fisiológicos. Los animales que reciben el medicamento, deben estar bajo observación cercana. La prednisolona en dosis grandes y repetidas pueden producir atrofia adrenal.
- En caballos puede producirse laminitis, las caballos deben ser controlados con frecuencia durante el tratamiento.

Interacciones Medicamentosas

Se han reportado interacciones farmacológicas (teóricas y/o clínicas) con las siguientes drogas -y pueden ser importantes en pacientes veterinarios-:

- AINEs**. Los corticosteroides aumentan el riesgo de ulceraciones gástricas inducidas por el antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los salicilatos deben ser usados con precaución en pacientes con hipoprotrombemia que también estén tratados con corticoides. Además, si se discontinúa el tratamiento corticoide, los niveles de salicilatos pueden aumentar debido a la reducción del metabolismo de los salicilatos que se encuentra aumentado por los corticoides, lo que puede producir una toxicidad por salicilatos y un aumento de los efectos secundarios. La administración de AINEs: p. ej., carprofeno, meloxicam, fenilbutazona, robenacoxib con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de ulceración GI.
- Alosetron y la zonisamida**. La dexametasona induce la actividad enzimática del sistema CYP3A4, por lo que aumenta el metabolismo de los fármacos que son degradados por este sistema. El alosetron y la zonisamida son ejemplos de fármacos metabolizados por CTP3A4 y, aunque no se ha evaluado específicamente esta interacción, es posible que la dexametasona reduzca la eficacia de estos fármacos.
- Antiferitina B**. puede causar hipopotasemia cuando se administra concomitantemente con glucocorticoides.
- Anticolinesterasas: neostigmina y piridostigmina**. Los glucocorticoides interaccionan con los inhibidores de la colinesterasa, provocando una seria debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis. No obstante, hay casos en que deben usarse ambas terapias concomitanteamente.
- Aspirina (salicilatos)**: los glucocorticoides pueden reducir los niveles sanguíneos de salicilatos. la combinación puede aumentar el riesgo de úlceras o erosiones GI.
- Barbituratos, fenitoína y rifampicina**. Los inductores de las enzimas hepáticas pueden aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y reducir su eficacia. Las dosis de dexametasona pueden necesitar reajustes si alguno de estos fármacos es añadido o retirado durante el tratamiento con corticoides.
- Bupropion**: El uso simultáneo puede disminuir el umbral de incautación.
- Ciclofosfamida**: los glucocorticoides también pueden inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; puede ser necesario ajustar la dosis.
- Ciclosporina**: La administración concomitante puede aumentar los niveles en sangre de cada uno, al inhibir mutuamente el metabolismo hepático de cada uno; La importancia clínica de esta interacción no está clara.
- Colestiramina**: puede reducir la absorción de prednisolona.
- Diazepam**: La dexametasona puede disminuir sus niveles.
- Digoxina**: secundaria a hipopotasemia, aumento del riesgo de arritmias.
- Diuréticos, depletores de potasio (p. ej., furosemida, tiazidas)**: pueden causar hipopotasemia cuando se administran concomitantemente con glucocorticoides.
- Doxorubicina**: El uso simultáneo puede resultar en una disminución de la exposición a esta droga.
- Efedrina**: Puede reducir los niveles en sangre de dexametasona e interferir con las pruebas de supresión de dexametasona.

- Estrógenos**. Puede aumentar la concentración de transcortina, reduciendo las cantidades de cortisona libre y alterando sus efectos. Puede ser necesario un reajuste de las dosis si se añaden o retiran estrógenos durante un tratamiento glucocorticoide.
- Fenitoína**: puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides y disminuir los niveles en sangre de dexametasona.
- Fenobarbital**: el uso simultáneo puede resultar en una disminución de la eficacia de la dexametasona.
- Fentanilo**: el uso simultáneo puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo.
- Fluoroquinolonas**: el uso simultáneo puede aumentar el riesgo de rotura del tendón.
- Indometacina**: Puede causar resultados falsos negativos en la prueba de supresión con dexametasona.
- Heparina o warfarina**. En raras ocasiones, los corticosteroides pueden aumentar la coagulabilidad de la sangre. Los pacientes tratados con anticoagulantes, pueden experimentar una pérdida parcial del efecto clínico. Por otra parte, la irritación gastrointestinal provocada por los corticosteroides puede aumentar el riesgo de hemorragias en pacientes anticoagulados, por lo que los pacientes bajo heparina o warfarina deberán ser vigilados se instaure un tratamiento con dexametasona.
- Hormonas tiroideas**. El metabolismo de los corticosteroides se encuentra aumentado en el hipertiroidismo y disminuido en el hipotiroidismo. Se necesitan reajustes de la dosis al iniciar, modificar o discontinuar un tratamiento con hormonas tiroideas o fármacos antiroides.
- Insulina, metformina**. Los corticosteroides sistémicos aumentan los niveles de glucosa en sangre. Además, existe una interacción farmacodinámica entre los corticosteroides y los anticoagulantes orales. Los diabéticos de tipo 1 y 2 requerirán reajuste de las dosis de insulina o de antiidiabéticos orales si se inicia o discontinua un tratamiento corticoide. Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de lactato aumentan cuando se administra metformina concomitantemente con hidrocoritsona, con el correspondiente riesgo de desencadenar una acidosis láctica. Por estos motivos, los diabéticos tratados con corticoides deberán ser estrechamente vigilados
- Isoptrotreno**l. En los pacientes asmáticos el riesgo de cardiotoxicidad puede aumentar si se administran concomitantemente corticosteroides o metilxantinas.
- Ketoconazole y otros "azoles"**. Puede disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles en sangre de dexametasona; cuando se retiren los glucocorticoides, el ketoconazol puede inducir insuficiencia suprarrenal al inhibir la síntesis de corticosteroides suprarrenales.
- Macrólidos**: Puede disminuir el metabolismo de los glucocorticoides y aumentar los niveles en sangre de dexametasona.
- Mifepristona, RU-486**. Muestra una actividad antiglucocorticoide que puede antagonizar los corticoides. En la rata, la actividad de la dexametasona fué inhibida por dosis orales de 10 a 25 mg de mifepristona. Una dosis de mifepristona de 4.5 mg/kg en el hombre ocasiona un aumento del ACTH y del cortisol. Además, la dexametasona puede reducir los niveles plasmáticos de mifepristona al inducir el sistema CYP3A4. Por todas estas razones, la mifepristona está contraindicada los pacientes bajo tratamiento

- crónico con corticoides.
- Mitotano**: Puede alterar el metabolismo de los esteroides; Las dosis de esteroides más altas de lo normal pueden ser necesarias para tratar la insuficiencia suprarrenal inducida por mitotano.
- Praziquantel**: El uso simultáneo puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de praziquantel.
- Pentosano polisulfato de sodio**: antagonista de los corticoesteroides, además, el uso de corticoides podría dar lugar a un aumento prematuro de la actividad del animal, que podría interferir en los efectos analgésicos y regeneradores del medicamento.
- Quinidina**: en perros, la dexametasona aumentó el volumen de distribución de quinidina (49%-78%) y la vida media de eliminación (1.5-2.3 veces) .4
- Rifampicina**: puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides
- Tiazidas, furosemida, ácido etacrinico o anfotericina B**. Los glucocorticoides estimulan la excreción urinaria de potasio. Si se administran concomitantemente otros fármacos que también eliminan potasio, puede producirse hipokalemia. Se recomienda determinar los niveles de potasio si se administran corticoides con estos fármacos. Además, puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con digoxina y, dofetilida, puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por los bloqueantes neuromusculares nodeloparizantes.
- Vacunas**: Los pacientes que reciben corticosteroides en dosis inmunosupresoras generalmente no deben recibir vacunas vivas con virus atenuados, ya que la replicación del virus puede aumentar; puede producirse una disminución de la respuesta inmunitaria después de la administración de la vacuna, toxide o bacterina en pacientes que reciben glucocorticoides.
- Vincristina**: el uso simultáneo puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de vincristina.

El uso en conjunto con estas drogas no está necesariamente contraindicado (salvo se indique lo contrario), pero se deben revisar y evaluar los riesgos potenciales y realizar un monitoreo adicional cuando sea apropiado.

Precauciones

- Todas las precauciones aplicables a los corticoides se aplican también a **Duocortyl®**.
- En pacientes que reciben corticosteroides puede producirse un posible aumento de la susceptibilidad a la invasión bacteriana y/o la exacerbación de una infección bacteriana preexistente. Sin embargo, como se ha señalado anteriormente, este problema puede evitarse mediante el uso concomitante de agentes antifécciosos adecuados.
- El uso de corticosteroides, dependiendo de la dosis, la duración y el esteroide específico, puede dar lugar a la inhibición de la producción endógena de esteroides tras la retirada del fármaco de manera que la suspensión de la misma debe realizarse en forma graduada para asegurar el retorno paulatino de las funciones de ACTH y corticoides endógenos. En pacientes que están recibiendo tratamientos con esteroides sistémicos o que los hayan abandonado recientemente, se debe considerar la terapia con un corticosteroide de acción rápida en situaciones de estrés inusual.
- La aparición y gravedad de los efectos secundarios están relacionadas con la dosis y son mínimas en el nivel de dosificación recomendado. Si aparecen efectos secundarios molestos, la dosis de **Duocortyl®** debe suspenderse, a menos que la gravedad de la afección tratada haga que su alivio sea primordial. El tratamiento prolongado con **Duocortyl®** debe retirarse gradualmente.
- Considerar el efecto inmunosupresor de los corticoides al momento de la vacunación de animales (8 semanas anteriores y 2 semanas posteriores).
- Realizar una evaluación estricta en caso de usar en animales en crecimiento ya que puede causar retardo y animales mayores desnutridos.
- La prednisolona pasa a la leche y podría inducir efectos negativos en los lactantes, pero solo si la madre recibe dosis elevadas durante períodos prolongados.
- En equinos aparece como un producto dopante, por lo que no se recomienda en los 8 días previo a las competencias.
- Conservar las indicaciones de asepsia y antisepsia antes y durante la aplicación del producto.
- Agitar antes de usar.
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Agrovet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas del uso del producto diferente al indicado en este inserto.

Período de Retiro

Carne: rumiantes: 5 días, porcinos: 28 días

Leche: 3 días

Almacenamiento

Conservar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz. No almacenar por encima de 30°C. Mantener alejado del alcance de los niños y de los animales domésticos.

Presentación Comercial

Frasco 10, 20, 50, 100, 250 y 500 mL.

Reg. SENASA Perú: F.106.042.1.00031.

Duocortyl® es una marca registrada de Agrovet Market S.A.

Importado y distribuido en Perú por Agrovet Market S.A.; en Ecuador por AgrovetMarket del Ecuador S.A.S. Italia N32-10 y Mariana de Jesús, Quito.

VENTA BAJO RECETA

Fabricado en Pakistán por SP para y bajo licencia de Agrovet Market S.A.

Av. Canadá 3792-3798, San Luis. Lima 15021 - Perú
(511) 2 300 300
ventas@agrovetmarket.com
www.agrovetmarket.com

Agrovet
MARKET

^[1] Se recomienda el uso de prednisolona en caballos debido a la escasa biodisponibilidad de la prednisolona, corticoide predecesor

Agrovet

Duocortyl®

Potent dual action corticosteroid association

Anti-inflammatory - Immunosuppressant - Antiallergic - Antitoxic - Gluconeogenetic

Injectable suspension

VETERINARY USE

COMPOSITION

Each 1 mL contains:	
Prednisolone (as acetate)	75 mg
Dexamethasone (as sodium phosphate)	2.5 mg
Excipients	q.s.ad 1 mL

FEATURES

Duocortyl® is a potent dual-acting corticosteroid over time. Dexamethasone is a long-acting corticosteroid with a biological half-life of 36 to 72 hours while prednisolone is a relatively short-acting one, with a half-life of 12 to 36 hours. Thus, **Duocortyl®** offers a fast, immediate action and a prolonged duration, separating the treatments. Thus, after the administration of **Duocortyl®**, prednisolone acts in a few minutes, increasing blood sugar, and dexamethasone acts with a much longer lasting effect. Combining these active ingredients, a rapid anti-inflammatory effect is obtained, with an average duration of up to 3 days.

Prednisolone and dexamethasone have potent anti-inflammatory and antihistamine activity. **Duocortyl®** injection has a marginal mineralocorticoid activity which reduces the risk of excessive drainage of minerals from the body, as observed after treatment with other potent cortisones. It stabilizes the vascularity of epithelial membranes and inhibits leukocyte infiltration at the site of inflammation. It also improves the blood glucose level, which is desired in cases of ketosis and shock.

Duocortyl® is recommended in the treatment of endocrine conditions (e.g. adrenal insufficiency), autoimmune and immune-mediated diseases (e.g. rheumatoid arthritis, systemic lupus, masticatory myositis), severe allergic conditions, anaphylaxis, poisoning, respiratory diseases (e.g. asthma), dermatological diseases (e.g. pemphigus, allergic dermatoses), hematological disorders (e.g. thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia), neoplasms, nervous system disorders (e.g. thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia), neoplasms, nervous system disorders (e.g. pemphigus, allergic dermatoses), hematological disorders (e.g., thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia), neoplasms, nervous system disorders (e.g., increased CSF pressure), gastrointestinal diseases (e.g., exacerbations of ulcerative colitis, inflammatory bowel disease), renal diseases (e.g., nephrotic syndrome), and induction of fetal maturation. The use of high-dose glucocorticoids in the treatment of hemorrhagic or hypovolemic shock, head trauma, spinal cord trauma and/or sepsis is not supported.

PHARMACODYNAMICS AND MECHANISM OF ACTION

Glucocorticoids are natural hormones that prevent or suppress immune and inflammatory responses when administered in pharmacological doses. Free glucocorticoids readily cross cell membranes and bind to specific cytoplasmic receptors, inducing a series of responses that modify transcription and thus protein synthesis. These responses are inhibition of leukocyte infiltration at the site of inflammation, interference with inflammatory mediators and suppression of immune responses. The anti-inflammatory action of glucocorticoids involves phospholipase A2 inhibitory proteins, the so-called lipocortins. In turn, lipocortins control the biosynthesis of a number of potent inflammatory mediators such as prostaglandins and leukotrienes. Some of the responses of glucocorticoids are the reduction of edema and a general suppression of the immune response.

Prednisolone

Prednisolone acetate is a synthetic glucocorticoid. In the animal organism, the acetate residue is cleaved from prednisolone, acetate and the active component of the molecule, prednisolone, is released. Compared to endogenously synthesized cortisol, prednisolone has 4 to 5 times higher glucocorticoid activity, depending on the parameter examined (e.g. anti-inflammatory potency, liver glycogen storage), while its mineralocorticoid activity is slightly lower. Prednisolone intervenes in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis by inhibiting ACTH synthesis (negative feedback), which leads to inhibition of cortisol secretion in the adrenal gland and may cause, after prolonged use, adrenocortical insufficiency. Prednisolone exerts its pharmacological action after passive absorption by cells. Prednisolone acts mainly after binding to a cytoplasmic receptor and translocating to the nucleus, from where it causes a change in cellular protein synthesis by influencing the transcription and formation of specific mRNAs. Basically, prednisolone, like all glucocorticoids, affects carbohydrate metabolism (increased gluconeogenesis), protein metabolism (mobilization of amino acids by catabolic metabolic processes) and lipid metabolism (redistribution of fats), and also exhibits anti-inflammatory, anti-allergic, membrane-stabilizing and immunosuppressive properties.

Dexamethasone

Dexamethasone phosphate is a synthetic steroid with significant anti-inflammatory and antiallergic action. Its effect is 4-6 times stronger than that of prednisolone (in its glycoenic and anti-inflammatory activity). Its mineralocorticoid action is minimal, so that the incidence of side effects is very low. In addition to the anti-inflammatory effect, it also has a pronounced antiallergic and antitoxic effect. Corticosteroids increase bone marrow activity and, by controlling protein metabolism, increase hepatic glycogen production.

Inhibits leukocyte infiltration at the site of inflammation and interferes with the function of inflammatory response mediators and suppresses humoral immune response. Stabilizes cell membranes and inhibits proliferation of fibroblasts, macrophages, sensitization of lymphocytes and mediator cells. Increases potassium and calcium excretion, sodium and chloride reabsorption. Decreases the response to pyrogens and at hematopoietic level increases the number of platelets, neutrophils and circulating erythrocytes. It prevents vasoconstriction and increases hepatic glycogen reserves because it stimulates gluconeogenesis.

PHARMACOKINETICS

Prednisolone

After intramuscular administration of prednisolone acetate in animals, prednisolone is released very slowly by cleavage of the acetate residue of prednisolone, mediated by endogenous esterases, then passing into the systemic circulation and distributed throughout the body. Consequently, prednisolone is gradually absorbed at the injection site over a long period of time and achieves a long-term effect. Approximately 1% of prednisolone binds to transcortin and albumin. Prednisolone readily crosses the blood-brain barrier and crosses the placental barrier to varying degrees depending on the animal species. It also passes into milk in small amounts. Peak plasma levels in the dog are reached at approximately 2.9 hours, in the cat at 4.4 hours and in the horse at 10.0 hours. After intramuscular administration of acetate, prednisolone is eliminated with a half-life of 28.5 hours in the dog and 48.5 hours in the cat. Detectable levels of prednisolone appear in bovine plasma only about 15 minutes after intramuscular injection; peak concentrations are reached 3-4 hours after administration. After intramuscular administration of acetate, prednisolone is eliminated with a mean elimination half-life in cattle of about 30.9 hours. Prednisolone is converted to various metabolites mainly in the liver, which, after reduction of a keto group, are conjugated with sulfuric acid or glucuronic acid and excreted via the biliary and renal routes. Small amounts are also excreted unchanged.

Dexamethasone

The water-soluble salts of dexamethasone, such as sodium phosphate, are rapidly absorbed and the maximum plasma concentration is reached 1-2 hours after administration. In the systemic circulation, dexamethasone binds weakly to plasma proteins and is widely distributed to tissues, the portion not bound to proteins being active. The drug is rapidly distributed to the kidneys, intestines, liver, skin and muscles. Corticosteroids cross the placental barrier and are excreted in breast milk. Dexamethasone is metabolized in the liver giving rise to inactive products which are eliminated in urine (75%) and bile (25%).

The duration of action of injected dexamethasone depends on the mode of injection (intramuscular or intra-articular) and irrigation of the injected site. The half-life of dexamethasone in dogs is ≈2 to 5 hours, but biological activity may persist for 48-72 hours or longer after administration. The half-life in cattle is ≈4.5 to 5 hours and the biological half-life is 36 to 54 hours. In a study of horses, after doses of 0.05 mg/kg PO, IV, IM or IA, the half-life was ≈3.5 hours, and cortisol concentrations did not return to baseline until 96 to 120 hours (IV, IM and IA) and 72 hours (PO) after administration.

Indications

- Non-infectious inflammatory processes, especially musculoskeletal inflammations (arthritis, arthrosis, tendovaginitis, bursitis, dislocations, myositis and sprains among other injuries).
- Acute infectious diseases -associated to antibiotherapy:- osteoarthritis, lymphangitis, arthritis, bronchopneumonia, septicemia, cholerotoxemia, mastitis, mastitis-metritis-agalaxia syndrome and infections of the urogenital tract, otitis, conjunctivitis, dermatitis, phlegmons, among others.
- Immunosuppression in cases of allergic conditions such as anaphylaxis, asthma, non-specific skin conditions (atopic dermatitis, urticaria, pruritus), laminitis, stings, snake bites, drug allergies and in cases of autoimmune diseases: lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and others; as well as in tumor processes and other conditions.
- Metabolic disorders (e.g. primary ketosis in cattle, hypocalcemia, puerperal toxemia in pigs, eclampsia).
- Emergency therapies, such as shock and circulatory collapse (e.g. anaphylaxis, poisoning, etc.)
- Conditions of physical stress (e.g. fever disorders, trauma, surgery, weakness, burns).
- Induction of labor (and induced fetal maturation) during the last third of gestation.
- Adrenal endocrine conditions, in patients with known adrenal insufficiency or when there are doubts about their adrenocortical reserves.

TARGET SPECIES

Formulation developed and tested for use in cattle, horses, sheep, goats, swine, camels.

ROUTE OF ADMINISTRATION AND DOSAGE, CONSIDERATIONS AND GUIDELINES FOR PROPER ADMINISTRATION

Intramuscular, subcutaneous or intrasynovial injection. Shake before use. Cattle: 4-8 mL, equines: 6-10 mL, swine, sheep, goats and camels: 1-3 mL. In joints, bursae and synovial sheaths: 1-2 mL; peritendinitis infiltrations: 5-10 mL. Doses can be adjusted according to the pathology to be treated, according to the veterinarian's criteria. The injection volume should not exceed 10 mL per injection site in cattle and horses and 5 mL in other species. If necessary, distribute the required injection volume in two or more sites.

Generally, the desired result is achieved after a single application. In case it is necessary a support treatment after the initial therapeutic effect is achieved, it will be carried out at reduced doses, fixed at the discretion of the veterinary medical professional. Do not administer for more than 5 days. In the intra-articular application, strict asepsis measures must be observed.

TOLERANCE AND SAFETY, OVERDOSE

- Doses above four times the therapeutic dose have been well tolerated.
- A transient increase in bleeding time of about 3-4 hours duration has been observed at three times the recommended dose. Repeated daily overdoses of five times the recommended dose may result in anorexia and depression, reversible after cessation of administration.
- There are risks associated with the use, especially systemic, of corticosteroids during pregnancy. Systemic corticosteroid activity in early pregnancy has been known to cause fetal anomalies (cleft palate, deformed front legs, phocomelia and anasarca) in dogs, rabbits and rodents after repeated treatments with doses considerably above the therapeutic level. On the other hand, if used during the last trimester of gestation, they may precipitate premature delivery followed by dystocia, fetal death, retained placenta and metritis. Therefore, the product should be used in pregnant animals only according to the benefit/risk assessment performed by the responsible veterinarian under strict establishment of the indication. Do not use in pregnant animals during the last third of gestation.
- Increases in PT (prothrombin time) and aPTT (activated partial thromboplastin time) are dose-dependent. At repeated doses greater than five times the recommended dose, these increases may persist for more than 1 week after administration in healthy dogs. Signs associated with these defects may include bleeding in the digestive tract, body cavities and ecchymosis. Repeated doses greater than ten times the recommended dose may result in death due to gastrointestinal bleeding.
- In case of overdose, hepatocellular damage and associated dose-dependent elevation of ALT may occur.
- In case of overdose, hospital follow-up is necessary and symptomatic treatment should be administered according to veterinary criteria.
- When used during lactation in cows, a transient reduction in milk production may occur. Use only in cases of strictly established need in lactating animals, since glucocorticoids pass into milk and growth alterations may occur in young animals. Use during lactation only according to the benefit/risk assessment of the responsible veterinarian.

CONTRAINDICATIONS

- Do not use in animals sensitive to any of the compounds of the product.
- Corticosteroids can cause miscarriage in late pregnancy, so it is recommended not to administer it during pregnancy unless prescribed by your veterinarian.
- Do not use in pregnant animals during the last third of gestation.
- Do not use in animals with gastrointestinal ulcers, corneal ulcers, poorly healed wounds.
- Viral infections during the viraemic stage or in cases of systemic fungal infections.
- Very acute bacterial infections.
- Osteoporosis, osteomalacia, hypocalcemia, hyperadrenocorticism, diabetes mellitus, Cushing's syndrome.
- Severe arterial hypertension.
- Glaucoma.
- Do not use in animals with renal or cardiac insufficiency except in situations where risk/benefit is warranted according to veterinary criteria.

SIDE EFFECTS / ADVERSE REACTIONS

- Possible side effects attributable to corticosteroids include water retention, sodium and potassium loss, negative nitrogen balance, suppression of adrenal cortical function, delayed wound healing, elevated SGPT and SAP levels, and vomiting and diarrhea (occasionally bloody).
- Glucocorticoids prevent ACTH synthesis. As a result, during treatment, the activity of the adrenal cortex decreases. In the case of a single treatment, this effect lasts for approx. 5 days. After a consultation, it will be decided whether this inhibitory effect can be prolonged by further treatment.
- Glucocorticoids have insulin antagonist effects, so prolonged treatment can lead to the development of diabetes mellitus, especially in animals that are in a pre-diabetic state (subclinical diabetes).
- Rarely, after administration of the product, polydipsia, polyuria and/or polyphagia may be observed, as well as elevation of liver enzymes and other blood dyscrasias.
- In prolonged treatments, an increase in the incidence of osteoporosis has been described, especially in elderly animals. Its use is not recommended during the recovery phase of a bone fracture. It can also cause an increase in protein degradation and its conversion to carbohydrates, as well as growth suppression in young animals.
- On very rare occasions, in prolonged treatments, an induction of Cushing's Syndrome may occur.
- Corticosteroids are extremely potent drugs with profound physiological effects. Animals receiving the drug should be under close observation. Prednisolone in large and repeated doses can produce adrenal atrophy.
- In horses laminitis may occur, horses should be monitored frequently during treatment.

DRUG INTERACTIONS

Pharmacological interactions (theoretical and/or clinical) with the following drugs have been reported - and may be important in veterinary patients:

- **NSAIDs.** Corticosteroids increase the risk of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulceration. Salicylates should be used with caution in patients with hypoprotrombinemia who are also treated

with corticosteroids. In addition, if corticosteroid therapy is discontinued, salicylate levels may increase due to reduced salicylate metabolism that is enhanced by corticosteroids, which may result in salicylate toxicity and increased side effects. Administration of NSAIDs; e.g., carprofen, meloxicam, phenylbutazone, robenacoxib with glucocorticoids may increase the risk of GI ulceration.

- **Alosetron and zonisamide.** Dexamethasone induces the enzymatic activity of the CYP3A4 system, thereby increasing the metabolism of drugs that are degraded by this system. Alosetron and zonisamide are examples of drugs metabolized by CYP3A4 and, although this interaction has not been specifically evaluated, it is possible that dexamethasone reduces the efficacy of these drugs.
- **Amphotericin B.** can cause hypokalemia when administered concomitantly with glucocorticoids.
- **Anticholinesterases:** neostigmine and pyridostigmine. Glucocorticoids interact with cholinesterase inhibitors, causing serious muscle weakness in patients with myasthenia gravis. However, there are cases in which both therapies should be used concomitantly.
- **Aspirin (salicylates):** glucocorticoids may reduce blood levels of salicylates. the combination may increase the risk of GI ulcers or erosions.
- **Barbiturates, phenytoin and rifampicin.** Hepatic enzyme inducers may increase the metabolism of glucocorticoids and reduce their efficacy. Dexamethasone doses may need to be readjusted if any of these drugs are added or withdrawn during corticosteroid therapy.
- **Bupropion:** Concurrent use may lower the seizure threshold.
- **Cyclophosphamide:** glucocorticoids may also inhibit hepatic metabolism of cyclophosphamide; dose adjustment may be necessary.
- **Cyclosporine:** Concomitant administration may increase blood levels of each by mutually inhibiting hepatic metabolism of each; the clinical significance of this interaction is unclear.
- **Cholestyramine:** may reduce the absorption of prednisolone.
- **Diazepam:** Dexamethasone can decrease its levels.
- **Digoxin:** secondary to hypokalemia, increased risk of arrhythmias.
- **Diuretics, potassium depleters (e.g., furosemide, thiazides):** may cause hypokalemia when administered concomitantly with glucocorticoids.
- **Doxorubicin:** Concurrent use may result in decreased exposure to this drug.
- **Ephedrine:** May reduce blood levels of dexamethasone and interfere with dexamethasone suppression tests.
- **Estrogens.** It can increase the concentration of transcortin, reducing the amounts of free cortisone and altering its effects. Dose readjustment may be necessary if estrogens are added or withdrawn during glucocorticoid treatment.
- **Phenytoin:** may increase glucocorticoid metabolism and decrease blood levels of dexamethasone.
- **Phenobarbital:** simultaneous use may result in a decrease in the efficacy of dexamethasone.
- **Fentanyl:** Concomitant use may cause a decrease in fentanyl plasma concentrations.
- **Fluoroquinolones:** simultaneous use may increase the risk of tendon rupture.
- **Indomethacin:** May cause false negative results in the dexamethasone suppression test.
- **Heparin or warfarin.** Rarely, corticosteroids may increase blood coagulability. Patients treated with anticoagulants may experience a partial loss of clinical effect. On the other hand, gastrointestinal irritation caused by corticosteroids may increase the risk of bleeding in anticoagulated patients, so patients on heparin or warfarin should be monitored if treatment with dexamethasone is started.
- **Thyroid hormones.** Corticosteroid metabolism is increased in hyperthyroidism and decreased in hypothyroidism. Dose readjustments are needed when initiating, modifying or discontinuing treatment with thyroid hormones or antithyroid drugs.
- **Insulin, metformine.** Systemic corticosteroids increase blood glucose levels. In addition, there is a pharmacodynamic interaction between corticosteroids and oral anticoagulants. Type 1 and 2 diabetics will require readjustment of insulin or oral antidiabetic doses if corticosteroid therapy is initiated or discontinued. It has been observed that plasma lactate concentrations increase when metformin is administered concomitantly with hydrocortisone, with the corresponding risk of triggering lactic acidosis. For these reasons, diabetics treated with corticosteroids should be closely monitored.
- **Isoproterenol.** In asthmatic patients the risk of cardiotoxicity may increase if corticosteroids or methylxanthines are administered concomitantly.
- **Ketoconazole and other "azoles":** May decrease glucocorticoid metabolism and increase blood levels of dexamethasone; when glucocorticoids are withdrawn, ketoconazole may induce adrenal insufficiency by inhibiting adrenal corticosteroid synthesis.
- **Macrolides:** May decrease glucocorticoid metabolism and increase blood levels of dexamethasone.
- **Mifepristone, RU-486.** It shows an antiglucocorticoid activity that can antagonize corticosteroids. In the rat, the activity of dexamethasone was inhibited by oral doses of 10 to 25 mg mifepristone. A mifepristone dose of 4.5 mg/kg in man causes an increase in ACTH and cortisol. In addition, dexamethasone can reduce plasma levels of mifepristone by inducing the CYP3A4 system. For all these reasons, mifepristone is contraindicated in patients under chronic corticosteroid therapy.
- **Mitotane:** May alter steroid metabolism; Higher than normal doses of steroids may be necessary to treat mitotane-induced adrenal insufficiency.
- **Praziquantel:** Concurrent use may significantly decrease plasma concentrations of praziquantel.
- **Pentosan polysulfate sodium:** corticosteroid antagonist, in addition, the use of corticosteroids could lead to a premature increase in the animal's activity, which could interfere with the analgesic and regenerative effects of the drug.
- **Quinidine:** in dogs, dexamethasone increased quinidine volume of distribution (49% -78%) and elimination half-life (1.5-2.3 fold) 4
- **Rifampicin:** may increase glucocorticoid metabolism.
- **Thiazides, furosemide, ethacrynic acid or amphotericin B.** Glucocorticoids stimulate urinary potassium excretion. If other drugs that also eliminate potassium are administered concomitantly, hypokalemia may occur. It is recommended that potassium levels be determined if corticosteroids are administered with these drugs. In addition, it may increase the risk of arrhythmias in patients treated with digoxin, and dofetilide may potentiate the neuromuscular blockade produced by the nodelpolarizing neuromuscular blocking agents.
- **Vaccines:** Patients receiving corticosteroids in immunosuppressive doses generally should not receive live vaccines with attenuated viruses, as virus replication may be increased; decreased immune response may occur after vaccine, toxoid, or bacterin administration in patients receiving glucocorticoids.
- **Vincristine:** simultaneous use may cause a decrease in vincristine plasma concentrations.

Use in conjunction with these drugs is not necessarily contraindicated (unless otherwise indicated), but potential risks should be reviewed and evaluated and additional monitoring should be performed when appropriate.

PRECAUTIONS

- All precautions applicable to corticosteroids also apply to **Duocortyl®**.
- In patients receiving corticosteroids there may be a possible increased susceptibility to bacterial invasion and/or exacerbation of a pre-existing bacterial infection. However, as noted above, this problem can be avoided by concomitant use of appropriate anti-infective agents.
- Corticosteroid use, depending on dose, duration and specific steroid, may result in inhibition of endogenous steroid production after drug withdrawal so that discontinuation should be done in a graded fashion to ensure gradual return of ACTH and endogenous corticosteroid functions. In patients who are receiving systemic steroid treatments or who have recently discontinued them, therapy with a rapid-acting corticosteroid should be considered in situations of unusual stress.
- The occurrence and severity of side effects are dose related and minimal at the recommended dosage level. If troublesome side effects occur, the dose of **Duocortyl®** should be discontinued unless the severity of the condition being treated makes their relief paramount. Prolonged treatment with **Duocortyl®** should be withdrawn gradually.
- Consider the immunosuppressive effect of corticosteroids at the time of vaccination of animals (8 weeks before and 2 weeks after).
- Perform a strict evaluation in case of use in growing animals as it may cause retardation and malnourished older animals.
- Prednisolone passes into milk and could induce negative effects in infants, but only if the mother receives high doses for prolonged periods.
- In equines it appears as a doping product, so it is not recommended in the 8 days prior to competitions.
- Observe the indications of asepsis and antiseptics before and during the application of the product.
- Shake before use.
- Keep out of the reach of children.
- Agrovet Market S.A. is not responsible for the consequences derived from the use of the product different from the one indicated in this insert.

WITHDRAWAL PERIOD

Meat: ruminants: 5 days, swine: 28 days.
Milk: 3 days

STORAGE

Store in a cool and dry place, protected from light. Do not store above 30°C. Keep out of reach of children and pets.

COMMERCIAL PRESENTATION

Bottle x 10, 20, 50, 100, 250 y 500 mL.

Reg. SENASA Peru: F.106.042.1.00031.

Duocortyl® is a registered trademark of Agrovet Market S.A.

Manufactured in Pakistan by SP for and under license of Agrovet Market S.A.

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

(511) 2 300 300
ventas@agrovetmarket.com
www.agrovetmarket.com

¹ The use of prednisolone is recommended in horses due to the poor bioavailability of prednisone, the predecessor corticosteroid.