

- after administration.
- During intravenous administration, shock may occur. In this case the medication be discontinued and appropriate measures will be taken.
- The application of **Febalgina® Compuesta** for a prolonged period requires regular blood tests.
- Patients with hypersensitivity to pyrazolone and in presence of some metabolic diseases (hepatic porphyria, congenital Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency).
- Contraindicated in allergy to salicylate or history of bronchospastic reactions, hives resulting to administration of anti-inflammatory inhibitors of the synthesis of PGs, also in gastroduodenal ulcer, recent gastrointestinal hemorrhage, serious renal insufficiency, hemorrhagic alterations, hemophilia or hypoprothrombinemia.
- Side effects of sodium salicylate are in general, infrequent, although, are important in some cases. In most cases, the adverse effects are an extension of the pharmacologic action and affect mainly the digestive system. 5-7% of patients have some adverse effects. Most characteristic adverse effects are occasionally (1-9%): nausea, dyspepsia, vomits, duodenal ulcer, gastrointestinal hemorrhage (melena, hematemesis), hives, exanthem eruption, angioedema, rhinitis, paroxysmal bronchospasm and serious dyspnea, hypoprothrombinemia (in high doses).
- Must be used very carefully during pregnancy and in lactating animals, with veterinary control, after evaluating all risks and benefits.
- Do not administer more than 20 mL per injection site, in this case divide the dose and administer in two or more injection sites.
- Do not use by subcutaneous route. Do not use in cats.
- Keep in a cool and dry place, protected from light exposure. Store 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.

INTERACTIONS WITH OTHER DRUGS

- With acenocoumarol, chlorpropamide, phenytoin, phenprocoumon, tolbutamide and warfarin: enhances its effects.
- With acebutolol, atenolol, bendroflumethiazide, bumetanide, spironolactone, furosemide, indomethacin, metoprolol, naproxen, oxprenolol, pindolol, pirtanide, probenecid, propranolol, sotalol, sulfipyrazone and timolol: the effect is inhibited.
- With methotrexate: Its toxin is enhanced.
- With acetazolamide, heparin and valproic acid: the effect and the toxicity is enhanced.
- With antacid, methylprednisolone, paramethasone, prednisolone and prednisone: effect of sodium salicylate is inhibited.
- Metamizole sodium may reduce cyclosporine's action.

DOSE AND ADMINISTRATION

Intramuscular or endovenous route every 8 hours or according veterinarian criteria.

Cattle and equines.....	20-60 mL
Foals and calves.....	5-15 mL
Sheep, goats and camelids.....	2-8 mL
Swine.....	10 -30 mL
Canines.....	1-5 mL

COMMERCIAL PRESENTATION

20 mL, 50 mL and 100 mL vials.

Reg. SENASA Peru: F.30.01.N.0018;
 Bolivia: SENASAG Reg. PUV- N° 006802/15; Reg. Camboya: R-FR04 0135/0118
 VPV-DAL, Costa Rica: Reg. MAG PE10-02-03-3637; Reg. Ecuador:
 8A4-8421-AGROCALIDAD; Reg. El Salvador: VE2013074761; Reg. Guatemala:
 PE200-02-09-4344; Mexico: REGISTRO Q-0616-051; Reg. Nicaragua: 10024; Reg.
 Panama: RF-3546-16; Reg. Rep. Dominicana: 5848; Reg. Sri Lanka: 249.6.15

Febalgina® is a registered trademark of

Agrovet
MARKET

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

42109PER000008

VZ7.0021

Febalgina® Compuesta

Antipirético, antiespasmódico, analgésico, antiinflamatorio.

Solución Inyectable

agrovetmarket s.a.

FORMULACIÓN

Cada mL contiene:
 Fenil dimetilpirazolón metilamino metansulfonato sódico (Dipirona)..... 500 mg
 Salicilato de sodio..... 20 mg
 Excipientes..... c.s.p..... 1 mL

CARACTERÍSTICAS

Febalgina® Compuesta es un compuesto que asocia un derivado pirazolónico, el Fenil dimetilpirazolón metilamino metansulfonato sódico (conocido también como metamizol o dipirona), y un derivado del ácido salicílico (salicilato de sodio); proporcionando un efecto analgésico y antiespasmódico de acción espasmolítica sobre la musculatura lisa y estriada, con un efecto antipirético y antirreumático adicional. Esta asociación produce una marcada acción sinérgica.

FARMACOCINÉTICA DEL PRODUCTO

Fenil dimetilpirazolón metilamino metansulfonato sódico (metamizol sódico o dipirona):

- Tiempo de vida media: 4 metilaminoantipirina (4-MAA) 2 a 3 horas; 4 aminoantipirina (4-AA) 4 a 5 horas.
- Absorción: rápida y completa desde el tracto gastrointestinal y luego de la administración intramuscular. Es hidrolizada no enzimáticamente en el tracto gastrointestinal a 4-MAA, el que se absorbe. El metamizol no es detectable en sangre. La 4-MAA alcanza su nivel sérico máximo en 3 a 4 horas. Los alimentos no modifican significativamente su absorción.
- Distribución: Amplia. En hígado y riñones alcanza 20 a 60% de la concentración plasmática; en los demás órganos y en cerebro hasta 50% menos. Unión a proteínas plasmáticas: 4-MAA 58%, 4AA 48%.
- Metabolismo: Rápido, no enzimático en el tracto gastrointestinal al metabolito activo 4-MAA. Este es metabolizado en el hígado en varios compuestos, incluyendo 4-AA, 4-MAA y 4-AA que poseen actividad antipirética.
- Excreción: renal, 71% en 24 horas, 3 a 7% como 4-MAA y 5 a 6% como 4-AA.

Salicilato de sodio:

Tras la administración de los salicilatos, la absorción es rápida y completa. La vida media de los salicilatos es muy corta (15-20 minutos) puesto que se transforma rápidamente en la mucosa digestiva, hígado y plasma, en ácido salicílico por desacetilación siendo su vida media de eliminación de 2-3 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 80-90%. Sufre amplio metabolismo hepático. El salicilato de sodio procedente de la hidrólisis del ácido acetilsalicílico o de los salicilatos, se elimina con la orina, parte metabolizada como ácido salicílico (80%) y parte en forma de glucuronidos (15%). La proporción que se excreta inalterada es pH-dependiente (orina ácida: 5%, orina alcalina, hasta un 85%).

FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO

Fenil dimetilpirazolón metilamino metansulfonato sódico (metamizol sódico o dipirona):

- Posee acción a nivel central en hipotálamo, y a nivel periférico revirtiendo el estado hiperalgesico del nociceptor, colocándolo en estado de reposo.
- Inhibe la COX y la producción de PGE2 en forma directa, puede provocar liberación de ON (óxido nítrico), bloquea la hiperalgesia pero no el edema, no es buen antiinflamatorio, característica de los no ácidos.
- La vía arginina-ON-GMPC, puede ser el mecanismo de acción.
- Actúa sobre la hiperalgesia persistente inducida por estimulación repetitiva, causando hipersensibilidad (down regulation).
- Efecto antipirético: Efecto central periférico.
- Efecto analgésico: Activa la vía inhibitoria descendente.
- Efecto antiespasmódico: Disminuye la excitabilidad del músculo liso.

Salicilato de sodio:

- Efecto analgésico: Alivio del dolor en virtud de un efecto periférico fundamental y uno central secundario.
- Efecto periférico: Las concentraciones bajas de prostaglandinas (PG) de la serie E producidas al nivel de la lesión inflamatoria, sensibilizan las terminaciones nerviosas del dolor, de manera que otros mediadores como la bradiquinina e histamina producen un efecto mayor (hiperalgesia). Los salicilatos impiden la síntesis local de las PG en la inflamación por lo que suprimen la acción sensibilizante de estas y este efecto explicaría la mayor parte o quizá toda su acción analgésica.
- Efecto central: Se sugiere un sitio de acción a nivel hipotalámico, posiblemente elevando el umbral doloroso a este nivel.
- Efecto antipirético: Los salicilatos carecen de efecto sobre la temperatura corporal normal a las dosis que son eficaces para disminuir la fiebre (0.3-1 g cada 3 ó 4 horas). Las endotoxinas estimulan la síntesis y liberación de PGs, especialmente PGE1 en el cerebro, las cuales actúan sobre los centros de control de la temperatura (área preóptica del hipotálamo anterior) produciendo fiebre, por lo tanto, los salicilatos deben su acción a la inhibición de la síntesis de PGs. Además los salicilatos facilitan la pérdida de calor a través de la sudoración, conducción, convección y radiación; en consecuencia hay dilatación de los vasos sanguíneos de la piel. Los salicilatos también disminuyen la termogénesis química hasta valores basales inhibiéndose el escalofrío.
- Efecto antiinflamatorio: Los salicilatos son eficaces para evitar el edema, el exudado celular y el dolor de la inflamación. Esto debido a una importante inhibición de la síntesis de Pgs.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Febalgina® Compuesta actúa en forma efectiva en cólicos espasmódicos, tanto intestinales como urinarios; neuralgias, lumbago, laminitis, dolores osteoarticulares y musculares. Indicado en gastritis de animales pequeños como preventivo al vómito; para prevenir dolores, combatir el espasmo intestinal y el estímulo continuo del peristaltismo; en dilatación aguda del estómago; obstrucción del esófago por cuerpos extraños para evitar el espasmo; en enfermedades febriles agudas, influenza, reumatismo, diarreas, entre otras. Además está indicado cuando sea necesario un

producto para el manejo de la fiebre y del dolor.

EFFECTOS COLATERALES, INCOMPATIBILIDADES Y PRECAUCIONES

- Se puede manifestar con muy poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad; si aparecieran, interrumpir el tratamiento.
- La reacción local (hinchazón) puede ocurrir en el lugar de la inyección en los animales hasta una semana después de la administración.
- Durante la administración intravenosa puede presentarse shock. En este caso se suspenderá la medicación y se tomarán las medidas apropiadas.
- La aplicación de **Febralgina® Compuesta** por tiempo prolongado requiere análisis de sangre periódicos.
- Pacientes con hipersensibilidad a las pirazolonas y en presencia de determinadas enfermedades metabólicas (porfiria hepática, déficit congénito de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).
- Contraindicado en alergia a salicilatos o historial de reacciones broncoespásticas, urticaria consecutiva a la administración de antiinflamatorios inhibidores de la síntesis de PGs, así como en úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal reciente, insuficiencia renal grave, alteraciones hemorrágicas, hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Los efectos secundarios del salicilato de sodio, son, en general, infrecuentes aunque moderadamente importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimentan algún tipo de efecto adverso. Los efectos adversos más característicos son ocasionalmente (1-9%): náuseas, dispepsia, vómitos, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), urticaria, erupciones exantemáticas, angioedema, rinitis, espasmo bronquial paroxístico y disnea graves; hipoprotrombinemia (en dosis altas).
- El medicamento, durante la preñez y en animales lactantes, debe ser usado bajo la cuidadosa observación del veterinario, luego de una evaluación de los riesgos y beneficios.
- En aplicaciones mayores a 20 mL, dividir la dosis y administrar en 2 o más sitios de inyección.
- No aplicar por vía subcutánea. No usar en felinos.
- Conservar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz. Almacenar entre 15° y 30° C. Mantener alejado del alcance de los niños y animales domésticos.
- Agrovvet Market S.A. no se responsabiliza por las consecuencias derivadas al uso (del producto) diferente al indicado en este inserto.

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

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

- Con acenocumarol, clorpropamida, fenitoina, fenprocumona, tolbutamida y warfarina: se potencia el efecto de estos.
- Con acebutolol, atenolol, bendorfumetazida, bumetanida, espirolactona, furosemida, indometacina, metoprolol, naproxeno, oxprenolol, pindolol, piritanida, probenecid, propranolol, sotalol, sulfpirazona y timolol: se inhibe el efecto de estos.
- Con metotrexato: Se potencia la toxina de este.
- Con acetazolamida, heparina y ácido valproico: se potencia el efecto y la toxicidad de estos.
- Con antiácidos, metilprednisolona, parametasona, prednisolona y prednisona: se inhibe el efecto del salicilato de sodio.
- El metamizol sódico puede reducir la acción de la ciclosporina.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Via intramuscular o endovenosa cada 8 horas o a criterio del veterinario.

Bovinos y equinos.....	20-60 mL
Potrillos y terneros.....	5-15 mL
Ovinos, caprinos y camélidos.....	2-8 mL
Porcinos.....	10-30 mL
Caninos.....	1-5 mL

PRESENTACIÓN COMERCIAL

Frasco x 20 mL, 50 mL y 100 mL.

Reg. SENASA Perú: F.30.01.N.0018;
Bolivia: SENASAG Reg. PUV- N° 006802/15; Reg. Camboya: R-FR04 0135/0118
VPV-DAL, Costa Rica: Reg. MAG PE10-02-03-3637; Reg. Ecuador:
8A4-8421-AGROCALIDAD; Reg. El Salvador: VE2013074761; Reg. Guatemala:
PE200-02-09-4344; México: REGISTRO Q-0616-051; Reg. Nicaragua: 10024; Reg.
Panamá: RF-3546-16; Reg. Rep. Dominicana: 5848; Reg. Sri Lanka: 249.6.15

Febralgina® es una marca registrada de

Agrovvet
MARKET

Av. Canadá 3792-3798, San Luis, Lima 15021 - Perú
Tel.: (511) 2 300 300

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

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

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

VENTA BAJO RECETA

Febralgina® Compuesta

Antipyretic, antispasmodic, analgesic, anti-inflammatory
Injectable Solution

agrovvetmarket s.a.

FORMULATION

Each mL contains:

Phenyl dimethylpyrazole methylamine methanesulfonate sodium (Dipyron).....	500 mg
Salicilato de sodio.....	20 mg
Excipientes.....c.s.p.....	1 mL

CHARACTERISTICS

Febralgina® Compuesta is a compound that associates a pyrazolone derivative: Phenyl dimethylpyrazole methylamine methanesulfonate sodium (known as metamizole or dipyron), and an acid salicylate derivative (sodium salicylate), giving an analgesic and antispasmodic effect over the smooth and striated muscle, with an antipyretic and antirheumatic additional effect. This association produces a synergic action.

PHARMACOKINETICS

Phenyl dimethylpyrazole methylamine methanesulfonate sodium (metamizole sodium or dipyron):

- Half-life: 4-methylaminoantipyrine (4-MAA) 2-3 hours; 4-aminoantipyrine (4-AA) 4-5 hours.
- Absorption: Quick and complete since the gastrointestinal tract and after the IM administration. It is hydrolyzed non-enzymatically in the gastrointestinal tract to 4-MAA, which is absorbed. The metamizole is undetectable in blood. The 4-MAA reaches its maximum serum levels in 3 to 4 hours.
- Distribution: Wide. In liver and kidneys reaches 20 to 60% of the plasmatic concentration, in other organs and brain until 50% less. Union to plasmatic proteins: 4-MAA 58%, 4AA 48%.
- Metabolism: Quick, non-enzymatic in the gastrointestinal tract to the active metabolite 4-MAA. This is metabolized in the liver in several compounds, including 4-AA, 4-MAA and 4-AA, which has antipyretic activity.
- Excretion: renal, 71% in 24 hours, 3 to 7% as 4-MAA and 5 to 6% as 4-AA.

Sodium Salicylate:

After salicylate administration, the absorption is fast and complete. The half life of salicylate is very short (15-20 minutes) since it is changed quickly in the digestive mucosa, liver and plasma, into salicylic acid by deacetylation being its elimination half life of 2-3 hours. The union rank to plasmatic proteins is of 80-90%. It goes by a wide hepatic metabolism. The sodium salicylate from the hydrolysis of the acetylsalicylic acid or from the salicylate, is eliminated with the urine, metabolized part as salicylic acid (80%) and another part as glucuronide (15%). The proportion that is excreted unaltered is pH-dependent (acid urine: 5%, alkaline urine: until 85%).

PHARMACODYNAMICS

Phenyl dimethylpyrazole methylamine methanesulfonate sodium (metamizole sodium or dipyron):

- Its effect occurs at central level, on hypothalamus, and at peripheral level, taking back the hyperalgesic state of the nociceptor, getting a rest state.
- Inhibits COX and PGE2 production directly, it may provoke NO (nitric oxide) release, blocks the hyperalgesia but edema.
- The arginine/NO/cGMP pathway may be the action mechanism.
- It acts over the persistent hyperalgesia induced by repetitive stimulation causing hypersensitivity (down regulation).
- Antipyretic effect: Peripheral central effect.
- Analgesic effect: It activates the descendant inhibitory route.
- Antispasmodic effect: Diminishes the excitability of the smooth muscle.

Salicilato de sodio:

- Analgesic effect: Relieves the pain by an important peripheral effect and a secondary central effect.
- Peripheral effect: The low concentrations of prostaglandins (PG) of the E series produced at the inflammatory lesion, sensitize nerve endings for the sensation of pain, thus other mediators such as bradykinin and histamine, produces a major effect (hyperalgesia). The salicylates stops the local synthesis of the PG in the inflammation process, eliminating the sensible action of these and this effect would explain the main or maybe all its analgesic action.
- Central effect: It is suggested an action site at hypothalamus level, possibly increasing the pain threshold to this level.
- Antipyretic effect: Salicylates does not have effect over the normal body temperature at the efficient doses to decrease fever (0.3-1 g every 3 or 4 hours). Endotoxins stimulates the synthesis and release of PGs, specially PGE1 in the brain, these acts over the center of the temperature control producing fever, thus, salicylates has this action thanks to the inhibition of the PGs synthesis. Besides, salicylates makes easier the heat loss through sweat, conduction, convection and radiation; consequently, there is dilatation of the sanguineous vessels of the skin. Salicylates also decrease the chemical thermogenesis to baseline levels, inhibiting chills.
- Anti-inflammatory effect: Salicylates are efficient to avoid edema, cell exudate and inflammation pain. This is due to an important inhibition of PGs synthesis.

THERAPEUTIC INDICATIONS

Febralgina® Compuesta acts effectively in spasmodic colic, such as intestinal and urinary, neuralgia, lumbago, laminitis, osteoarticular and muscle pain. Indicated in gastritis on small animals as preventive to vomit; to prevent achas, avoid intestinal spasm and the continuous stimulation of the peristalsis; in acute gastric dilation; esophageal obstruction by foreign bodies to prevent spasm; in acute feverish diseases, influenza, rheumatism, diarrheas, among others. Besides, it is indicated when it is necessary a product for fever and pain management.

COLLATERAL EFFECTS, INCOMPATIBILITIES AND PRECAUTIONS

- 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