

cyclooxygenase; the blockade caused by salicylates is irreversible, whereas the other NSAIDs are reversible. There is increase evidence that a central analgesic mechanism independent of the anti-inflammatory actions would add to the mentioned one peripheral effects; this mechanism would involve the inhibition of neural activity induced by amino acids or kinins and explain the dissociation between analgesic and anti-inflammatory action of some NSAIDs.

#### **Dexamethasone:**

The pharmacological effect of dexamethasone phosphate is mainly in inflammatory process and in the carbohydrates, proteins and fats metabolism. The therapeutic benefit obtained by dexamethasone phosphate in inflammatory processes is mediated by the increased sequestration of monocytes and lymphocytes in the spleen, lymph nodes and bone marrow, which cellular immunity and inflammation is reduced, diminishes the polymorphonuclear leukocytes migration to the site of inflammation, inhibiting the lymphokines action and the metabolism of arachidonic acid.

Dexamethasone's action on carbohydrate metabolism is presented by:

- Increased gluconeogenesis (synthesis of glucose from protein).
- Increased liver glycogen.
- Increase of the concentration of glucose.
- Decreased peripheral glucose utilization.

Its action on proteins metabolism is manifested by:

- Amino acid mobilization from skeletal muscle mainly.
- Increased excretion of nitrogen in urine due to protein metabolism.

#### **TARGET SPECIES**

Formulation developed and tested exclusively for horses and dogs.

#### **THERAPEUTIC INDICATIONS**

**Cortifen 200.25<sup>®</sup>** is indicated for treatment of musculoskeletal system disorders of primary type and as an adjunct to antibiotics in the treatment of infectious arthritis. It is also indicated for inflammatory processes due to osteopathy, lymphadenopathy, neuropathy and mastitis, fighting against the congestive process and painful symptoms that accompany them.

#### **ADMINISTRATION ROUTE AND DOSAGE**

Intravenous or deep intramuscular route.

- Horses: 30 ml on the first day; 20 ml on the second day, and then 10 mL per day for 4-6 days.
- Dogs: 1 mL per 5 kg body weight daily for 5 days.

#### **ADDITIONAL PRECAUTIONS FOR ADMINISTRATION**

- Intramuscular administration in large animals must be done in the neck muscle.
- Phenylbutazone must be administered in horses older than two years, since young horses can be very susceptible to toxicity due to this drug, thus it should be asked to a veterinarian before administer in horses younger than this age.
- It is not recommended its use in dehydrated animals. Do not administer to animals in bad health or in stress situations.
- Do not use more than the recommended dose.
- Interrupt the medication if any gastrointestinal discomfort or blood dyscrasia appears.
- Amounts larger than 10 mL in large animals and 2 mL in small animals must be divided since it can cause damage in tissues.
- Do not administer before any surgical procedure.
- Do not mix with any sulfonamide, steroid, penicillin derivatives or salicylic acid derivatives.
- 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.

#### **CONTRAINDICATIONS**

- Do not use in pregnant animals.
- Its use is contraindicated in degenerative eye disorders, heart failure, chronic nephritis, diabetes mellitus, sheep gravidarum toxemia, infectious canine hepatitis, in chronic diseases with irreversible tissue changes and females in late gestation.
- Hypersensitivity to phenylbutazone or other pyrazolone derivatives.
- Do not administer along with other NSAIDs, barbiturates, sulfamides, anticoagulant, hydantoin anticonvulsants or hypoglycemics.
- Do not administer in animals with hypersensitivity to other nonsteroidal anti-inflammatories, animals with hepatic, renal or cardiac diseases, sanguineous dyscrasia, coagulopathy, hemoglobinuria, hemorrhage or edema.
- Do not administer to dehydrated animals since it can produce severe renal failure.
- Do not use in visceral pain of any etiology or more than 7 days.
- Do not associate with warfarin or sulfamides. Do not use when is suspected a digestive ulcer, coagulation defects, cardiac, renal or hepatic dysfunction, or when there is thyroids affection or allergy to the drug.

#### **ADVERSE REACTIONS**

- It can produce digestive disorders (irritation on the gastrointestinal mucosa, colic, diarrhea), depression, anorexia, blood disorders, decrease on the platelet association (petechial, hemorrhage), phlebotomy and edema. At the first symptom is recommended to leave the treatment. pender el tratamiento.
- It can manifest infrequently hypersensitivity reactions, if they occur, discontinue treatment.

#### **ALTERATIONS IN LABORATORY TEST RESULTS**

Phenylbutazone induces the iodine assimilation by the thyroids and can interfere in the

laboratory tests on the thyroid function.

#### **DRUGS INTERACTIONS**

- Do not use in conjunction with acidifying agents because they reduce its renal clearance and enhances the effects of the preparation.
- It can increase the activity, effect duration and toxicity of anticoagulants, antidiabetic drugs, insulin, phenytoin, sodium valproate, lithium, methotrexate and sulfamides.
- Inductors of hepatic microsomal enzymes, i.e.: barbiturates, promethazine, chlorphenamine, rifampicin and corticosteroids (prednisone) can make a short half-life of phenylbutazone.
- Conversely, methylphenidate has been reported to prolong the lifetime of phenylbutazone and increases the serum concentration of oxyphenbutazone.
- During administration of anabolic steroids along with phenylbutazone, increases the plasmatic concentration of oxyphenbutazone.

#### **SAFETY - USE RESTRICTIONS DURING PREGNANCY AND LACTATION**

Do not use on pregnant animals, unless cause an abortion is desired.

Do not affect fertility or reproductive performance of studs.

#### **WITHDRAWAL PERIOD**

Meat and milk: do not use in animals intended for human consumption.

#### **STORAGE**

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

#### **COMMERCIAL PRESENTATION**

20 mL, 50 mL, 100 mL and 250mL vials.

Reg. SENASA Peru: F.85.01.N.0024;  
Bolivia: SENASAG Reg. PUV- N° 008842/18;  
Reg. Ecuador: 2C4-14797-AGROCALIDAD;  
Reg. Guatemala: PE797-14-08-8594;  
Reg. Nicaragua: 11489; Reg. Panama: RF-8615-19

**Cortifen 200.25<sup>®</sup>** is a registered trademark of

**Agrovet  
MARKET**

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

## **Cortifen 200.25<sup>®</sup>**

### **Solución Inyectable**

Antiinflamatorio, antipirético, analgésico

**agrovetmarket s.a.**

#### **FORMULACIÓN**

**Cada mL contiene:**

Fenilbutazona.....	200 mg
Dexametasona 21 fosfato.....	0.33 mg
Excipientes.....c.s.p.....	1 mL

#### **GENERALIDADES**

**Cortifen 200.25<sup>®</sup>** es una potente asociación de dos antiinflamatorios; un antiinflamatorio no esteroidal con excelente efecto analgésico, antipirético y antirreumático y un antiinflamatorio corticosteroide de potente acción antiinflamatoria.

El efecto de la fenilbutazona se debe a su acción antiprostaglandínica, al impedir la formación de prostaglandinas en el organismo, producidas como respuesta a una lesión o a ciertas enfermedades que provocan inflamación y dolor; reduciendo la inflamación y el dolor. Este efecto dura aproximadamente doce horas y por su acción antipirética, antiinflamatoria y analgésica es utilizado en muchas condiciones patológicas, principalmente musculoesqueléticas.

Por otro lado, la dexametasona es un glucocorticoide sintético utilizados como antiinflamatorio e inmunosupresor. La dexametasona no tiene prácticamente actividad mineralocorticoide y por lo tanto no puede ser usada en el tratamiento de la insuficiencia adrenal. La dexametasona es considerada el corticoide de elección para tratar el edema cerebral ya que es el que mejor penetra en el sistema nervioso central. Como glucocorticoide, la dexametasona es unas 20 veces más potente que la hidrocortisona y 5 a 7 veces más potente que la prednisona. Además es uno de los corticoides de acción más prolongada.

#### **FARMACOCINÉTICA**

##### **Fenilbutazona:**

Tras la administración intramuscular, la fenilbutazona es absorbida gradualmente, pero en su mayor parte las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 6 a 10 horas. Una sola dosis intramuscular de 800 mg proporciona una concentración sérica máxima de unos 60 µg/mL.

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, la fenilbutazona está unida a proteínas plasmáticas en 98 - 99%, exclusivamente a la albúmina. A 0.17 L/kg, el volumen de distribución es bajo. La fenilbutazona se distribuye en varios tejidos y fluidos corporales, por ejemplo, el líquido sinovial. La fenilbutazona se metaboliza extensivamente en el hígado, menos del 1% de la dosis se excreta inalterado con la orina. Inhibe el metabolismo de diversos fármacos, pero también puede actuar como inductor de enzimas hepáticas. El medicamento forma el metabolito activo oxifenbutazona.

La fenilbutazona se excreta casi totalmente en forma de metabolitos. Unas tres cuartas partes por la orina (de esta fracción, 40% aproximadamente como c-glucurónido de fenilbutazona y del 10 al 15% como c-glucurónido de g-glucurónido de g-hidroxifenilbutazona) y una cuarta parte por las heces.

##### **Dexametasona:**

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 unos 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 inhibitoras de la fosfolipasa A2, las llamadas lipocortinas.

Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen al cabo de 1-2 horas. La duración de la acción de la dexametasona inyectada depende del modo de la inyección (intravenosa, intramuscular o intraarticular) y de la irrigación del sitio inyectado.

En la circulación sistémica, la dexametasona se une débilmente a las proteínas plasmáticas, 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. La semivida de eliminación es de 1.8 a 3.5 horas y la semivida biológica de 36 a 54 horas.

#### **FARMACODINAMIA**

##### **Fenilbutazona:**

Tiene propiedades analgésicas y antipiréticas. Además, tiene un ligero efecto uricosúrico, reduciendo la reabsorción tubular de ácido úrico. Ha demostrado ser eficaz para aliviar el dolor, reducir la tumefacción y sensibilidad e incrementar la movilidad de pacientes con trastornos reumáticos. En el mecanismo de acción de la fenilbutazona, desempeña un papel importante la inhibición de la ciclooxigenasa (prostaglandina sintetasa). Este efecto sirve para limitar la producción de prostaglandinas (principalmente de las series E y F) que participan en el desarrollo de reacciones inflamatorias, dolorosas y febriles. Bajo condiciones experimentales, la fenilbutazona inhibe también la función de los leucocitos (quimiotaxis, liberación y/o actividad de enzimas lisosómicas).

Los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos de los AINEs se deben principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al bloquear la ciclo-oxigenasa; el bloqueo producido por los salicilatos es irreversible, mientras que el del resto de los AINEs es reversible. Hay evidencia creciente que un mecanismo analgésico central, independiente de las acciones antiinflamatorias, se sumaría a los efectos periféricos descritos; este mecanismo comprendería la inhibición de la actividad neural inducida por aminoácidos o quininas y explicaría la disociación entre la acción analgésica y la acción antiinflamatoria de algunos AINEs.

**Dexametasona:**

El efecto farmacológico de la Dexametasona Fosfato es principalmente en procesos inflamatorios y en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas. El beneficio terapéutico obtenido por la Dexametasona Fosfato en procesos inflamatorios está mediado por incremento en el secuestro de monocitos y linfocitos por el bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, con lo cual se reduce la inmunidad celular y la inflamación, disminuye además la migración de los polimorfonucleares hacia el sitio de la inflamación, inhibe la acción de las linfoquinas y del metabolismo del ácido araquidónico.

La acción de la Dexametasona Fosfato en el metabolismo de los carbohidratos se presenta por:

- Incremento de la gluconeogénesis (síntesis de la glucosa a partir de proteínas).
- Aumento del glucógeno hepático.
- Elevación de la concentración de la glucosa.
- Disminución de la utilización periférica de glucosa.

Su acción en el metabolismo de las proteínas se manifiesta por:

- Movilización de aminoácidos de los tejidos principalmente del músculo esquelético.
- Aumento de la excreción de nitrógeno en orina debido al metabolismo proteico.

**ESPECIES DE DESTINO**

Formulación desarrollada y probada exclusivamente para su uso en equinos y caninos.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS**

**Cortifen 200.25**® está indicado para el tratamiento de las afecciones del aparato locomotor de tipo primario y como coadyuvante a la antibioterapia en el tratamiento de artritis infecciosas.

Está indicado también en los procesos inflamatorios comunes a osteopatías, adenopatías, neuropatías, mastitis, combatiendo en todos ellos el proceso congestivo y los síntomas dolorosos que los acompañan.

**VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION**

Via intravenosa o intramuscular profunda.

- Equinos: 30 mL el 1º día; 20 mL el 2º día, y posteriormente 10 mL al día, durante 4 - 6 días.
- Caninos: 1 mL/5 kg. p.v. al día, durante 5 días.

**PRECAUCIONES ADICIONALES PARA LA ADMINISTRACION**

- La administración intramuscular en animales de producción, debería ser realizada en la tabla del cuello.
- La fenilbutazona debe ser administrada en caballos mayores de dos años, ya que los caballos jóvenes suelen ser muy susceptibles a toxicidad por ésta droga, por lo cual hay que consultar con un veterinario antes de administrarlo en caballos menores de esta edad.
- No se recomienda su uso en animales deshidratados. No administrar tampoco a animales en mal estado general, ni en situaciones de stress intenso.
- No superar las dosis recomendadas.
- Interrumpir la medicación ante el primer síntoma de malestar gastrointestinal o discrasia sanguínea.
- Cantidades mayores a 10 mL en animales mayores y 2 mL en animales de compañía deberían ser divididas, debido a que puede ocasionar daño en los tejidos.
- No administrar antes de cualquier procedimiento quirúrgico.
- No mezclar con sulfonamidas, esteroides, derivados de la penicilina ni derivados del ácido salicílico.
- Mantener alejado del alcance de los niños.
- Agrovet Market s.a. no se responsabiliza por los daños causados por el mal uso del producto.

**CONTRAINDICACIONES**

- No administrar en animales preñados.
- Su uso está contraindicado en las enfermedades degenerativas del ojo, fases cardíacas y terminales de la nefritis, diabetes Mellitus, toxemia gravídica de la oveja, hepatitis canina infecciosa, en las enfermedades crónicas con cambios titulares irreversibles y en hembras en avanzado estado de gestación.
- Hipersensibilidad a la fenilbutazona y otros derivados pirazolónicos,
- No administrar con otros AINEs, barbitúricos, sulfamidas, anticoagulantes, anticonvulsivos tipo hidantoína o hipoglucemiantes.
- No administrar en animales con hipersensibilidad a otros antiinflamatorios no esteroides, animales con enfermedades hepáticas, renales o cardíacas, discrasias sanguíneas, coagulopatías, hemoglobinuria, hemorragias o edema.
- No administrar a animales deshidratados pues puede producir daño renal severo.
- No utilizar en dolores viscerales de cualquier etiología, ni por más de siete días.

- No asociar con warfarina o sulfamidas. No usar cuando se sospeche úlcera digestiva, defectos de coagulación, disfunción cardíaca, renal o hepática, ni cuando existen afecciones tiroideas o alergia a la droga.
- En caso de toxicidad aguda suprimir el tratamiento y aplicar prostaglandinas.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

- Puede producir trastornos digestivos (irritación en la mucosa gastrointestinal, cólicos, diarreas), depresión, anorexia, discrasias sanguíneas, disminución de la agregación plaquetaria (petequias, hemorragias), flebopatías y edema. Al primer síntoma se aconseja suspender el tratamiento.
- En animales hipersensibles a alguno de los componentes de la fórmula puede provocar reacciones de hipersensibilidad o alergia y en algunos animales shock anafiláctico.

**ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

La fenilbutazona induce la asimilación de yodo por la tiroides y puede interferir en las pruebas de laboratorio sobre la función tiroidea.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

- No administrar conjuntamente con agentes acidificantes ya que disminuyen su eliminación renal y potencian los efectos del preparado.
- Puede incrementar la actividad, la duración del efecto y la toxicidad de los anticoagulantes, de los antidiabéticos, de la insulina, la fenitoína, el valproato sódico, el litio, el metotrexato y las sulfamidas.
- Los inductores de enzimas microsomales hepáticas, p. ej. barbitúricos, prometazina, clorfenamina, rifampicina y corticosteroides (prednisona) pueden abreviar la vida media de la fenilbutazona.
- A la inversa, se ha comunicado que metilfenidato prolonga la vida media de la fenilbutazona e incrementa la concentración sérica de oxifenbutazona.
- Durante la administración concomitante de esteroides anabolizantes y la fenilbutazona, aumenta la concentración plasmática de oxifenbutazona.

**SEGURIDAD - RESTRICCIONES DE USO DURANTE LA PREÑEZ Y LACTACION**

No debe ser usado en animales preñados, a menos que se desee provocar el aborto.

No afecta la fertilidad ni el desempeño reproductivo de los sementales.

**PERIODO DE RETIRO**

Carne y Leche: No usar en animales destinados al consumo humano.

**ALMACENAMIENTO**

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

**PRESENTACION COMERCIAL**

Frascos x 20 mL, 50 mL , 100 mL y 250 mL.

Reg. SENASA Perú: F.85.01.N.0024; Bolivia: SENASAG Reg. PUV- N° 008842/18; Reg. Ecuador: 2C4-14797-AGROCALIDAD; Reg. Guatemala: PE797-14-08-8594; Reg. Nicaragua: 11489; Reg. Panamá: RF-8615-19

**Cortifen 200.25**® es una marca registrada de

**Agrovet**  
MARKET

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

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

## Cortifen 200.25® Injectable solution

Anti-inflammatory, antipyretic, analgesic

**agrovetmarket s.a.**

**FORMULATION**

**Each mL contains:**

Phenylbutazone..... 200 mg  
Dexamethasone sodium 21-phosphate..... 0.33 mg  
Excipients.....q.s.ad..... 1 mL

**GENERALITIES**

**Cortifen 200.25**® is a powerful association of two anti-inflammatory drugs: a nonsteroidal anti-inflammatory with excellent analgesic, antipyretic and antirheumatic effect, and a corticosteroid with powerful anti-inflammatory action.

Phenylbutazone effect is due to its antiprostaglandinic action, inhibiting prostaglandin formation in the organism, produced as a response to a lesion or certain diseases that cause inflammation and pain. This effect last 12 hours approximately and by its antipyretic, anti-inflammatory and analgesic action it is used in many pathologic conditions, especially muscle-skeletal.

Moreover, dexamethasone is a synthetic glucocorticoid cortisol derivative used as anti-inflammatory and immunosuppressive. Dexamethasone virtually has no mineralocorticoid activity and therefore can not be used in the treatment of adrenal insufficiency. Dexamethasone is considered the corticosteroid of choice for treating cerebral edema because its best penetration to the central nervous system. As glucocorticoid, dexamethasone is about 20 times more potent than hydrocortisone and 5 to 7 times more powerful than prednisone. It is also one of the longer-acting corticosteroids.

**PHARMACOKINETICS**

**Phenylbutazone:**

After the intramuscular administration, phenylbutazone is gradually absorbed, the peak serum concentrations are reached in 6 to 10 hours most of the time. A single intramuscular dose of 800 mg gives a maximum serum concentration of 60 µg/mL.

At therapeutic plasmatic concentrations, phenylbutazone is bound to plasma proteins by 98 - 99%, only to albumin. At 0.17 L/kg the distribution volume is low. Phenylbutazone is distributed in various tissues and body fluids, such as synovial fluid. Phenylbutazone is extensively metabolized in the liver less than 1% of the dose is excreted unchanged in the urine. It inhibits the metabolism of several drugs, but can also act as an inducer of hepatic enzymes. The drug forms the active metabolite oxyphenbutazone.

Phenylbutazone is excreted almost entirely as metabolites. About three-quarters is excreted in urine (about 40% occurs as the C-glucuronide of phenylbutazone, 12% as the C-glucuronide of gamma-hydroxyphenylbutazone, about 10% as the sum of unconjugated metabolites) and a quarter is excreted in feces.

**Dexamethasone**

Glucocorticoids are natural hormones that prevent or suppress the immune and inflammatory responses when administered in pharmacologic doses. Free glucocorticoids readily cross cell membranes and bind to specific cytoplasmic receptors, inducing a series of responses, which alter the transcription and therefore protein synthesis. These responses include inhibition of leukocyte infiltration into the site of inflammation, interfering with the mediators of inflammation and suppressing immune responses. The anti-inflammatory action of glucocorticoids involves lipocortins, phospholipase A2 inhibitory proteins, which control the biosynthesis of a series of potent mediators of inflammation such as prostaglandins and leukotrienes. Some responses of glucocorticoids are reduction of edema and general suppression of the immune response. Inhaled glucocorticoids decrease the IgE synthesis, increase the number of beta-adrenergic receptors in leukocytes and decrease the synthesis of arachidonic acid.

Peak plasma concentrations are reached within 1-2 hours. The action duration of injected dexamethasone depends on the administration route (endovenous, intramuscular or intra-articular) and irrigation of the injected site.

In systemic circulation, dexamethasone binds weakly to plasma proteins, with only the unbound portion of a dose being active. Systemic dexamethasone is quickly distributed into the kidneys, intestines, skin, liver and muscle. Corticosteroids distribute into breast milk and cross the placenta.

**PHARMACODYNAMICS**

**Phenylbutazone:**

It has analgesic and antipyretic properties. Also, has a slight uricosuric effect, reducing the tubular reabsorption of uric acid. Although Cortifen 200.25® does not alter the course of the underlying disease, it has shown to be effective to relieve pain, reduce swelling and sensitivity and increase mobility of patients with rheumatic disorders. In the mechanism of action, the inhibition of cyclooxygenase (prostaglandin synthase) plays an important role. This effect serves to limit the prostaglandin production (mainly the E and F series) involved in the development of inflammatory, painful and feverish reactions. Under experimental conditions, phenylbutazone inhibits also the leukocyte function (chemotaxis, release and/or activity of lysosomal enzymes).

The metabolism of cell membrane phospholipids generates arachidonic acid, which in contact with cyclooxygenase forms the cyclic endoperoxide that quickly turn into prostaglandins and thromboxanes. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties of NSAIDs are mainly due to the inhibition of prostaglandin synthesis by blocking the