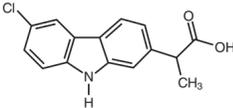


RIMADYL® COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS

USO VETERINÁRIO

DESCRIÇÃO: O Rimadyl® possui como ingrediente ativo, o carprofeno que é um agente antiinflamatório, não esteróide, da classe do ácido propiônico que inclui ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno. O nome químico do Rimadyl®, um substituto do carbazole, é (±)-6-cloro-alfa-metilcarbazole-2-ácido acético e sua fórmula estrutural é:



FARMACOLOGIA CLÍNICA: O carprofeno é um agente antiinflamatório com características analgésicas e atividade antipirética.

Semelhantemente a outros antiinflamatórios não esteróides o modo exato de ação do carprofeno não foi estabelecido; entretanto, a inibição da síntese de prostaglandina explica, pelo menos, parte do seu mecanismo de ação.

O carprofeno é um inibidor moderadamente potente de fosfolipase A2 e um inibidor reversível de ciclo-oxigenase (COX). Em cultura *in vitro* de células de origem canina, o carprofeno mostrou seletividade 129 vezes maior para COX-2, a forma induzível da enzima acima do normal em tecido machucado e inflamado, comparada com sua inibição de COX-1, a isozima que está envolvida em uma função gástrica normal.

Em ratos, o carprofeno mostrou ser um bloqueador muito mais fraco de ácido araquidônico, do que a indometacina, em diarreia induzida. Este efeito do carprofeno na síntese da prostaglandina no trato gastrointestinal pode explicar sua atividade ulcerogênica relativamente baixa, comparada a outras drogas de sua classe. O carprofeno tem mostrado inibir a liberação de várias prostaglandinas em dois sistemas inflamatórios de células: leucócitos polimorfonucleares de rato (PMN) e células sinoviais reumatóides humanas.

Diversos estudos demonstraram que o carprofeno tem efeitos moduladores nas respostas imunes celular e humoral. Dados também indicam que o carprofeno inibe a produção do fator ativante de osteoclasto (OAF), PGE₁ e PGE₂ através dos seus efeitos inibitórios da biosíntese de prostaglandinas.

Com base na comparação de dados obtidos através de administração intravenosa, o carprofeno é rapidamente e quase completamente absorvido (mais do que 90% biodisponível) quando administrado oralmente. Os picos de concentrações no plasma sanguíneo foram alcançados em 1-3 horas após administração oral de 1, 5 e 25 mg/kg em cães. A média da meia-vida terminal de carprofeno é de aproximadamente 8 horas, após administração de dosagem oral única variando de 1-35 mg/kg de peso corporal. Após administração de dosagem única intravenosa de 100 mg, a média da meia-vida de eliminação foi de aproximadamente 11,7 horas no cão. Rimadyl® é mais do que 99% ligado à proteína no plasma e exibe um volume muito pequeno de distribuição.

O carprofeno é eliminado no cão inicialmente por biotransformação no fígado seguido por rápida excreção dos metabólitos resultantes (o éster glucoronida de carprofeno e o éter glucoronida de 2 metabólitos fenólicos, 7-hidroxi carprofeno e 8-hidroxi-carprofeno) nas fezes (70–80%) e urina (10–20%). Foi observada alguma circulação enterohepática da droga.

FÓRMULA:

Cada 100 g contém:
Carprofeno (concentrado) 16.666 g
Excipiente q.s.p. 100.000 g

INDICAÇÕES: Rimadyl® Comprimidos Mastigáveis é indicado para o alívio de dor e inflamação em cães. Rimadyl® mostrou ser clinicamente eficaz para o alívio de sinais associados com osteoartrite e para o controle da dor associada a cirurgias ortopédica e de tecido mole, em cães.

DOSAGEM E VIA DE ADMINISTRAÇÃO: A dosagem recomendada para administração oral em cães é de 4,4 mg/kg de carprofeno por kg de peso corporal, em dose única diária, ou 2,2 mg/kg de peso corporal duas vezes ao dia. Para o controle da dor associada a cirurgia, administrar 2 horas antes. Os comprimidos são palatáveis e facilmente consumidos pelos cães quando oferecido à eles. Entretanto, os cães podem receber a dose pela mão do tratador ou na comida. Deve ser observado se os cães tomam a dose completa. A dosagem deve ser calculada e ajustada com aumento de meio comprimido.

TABELA DE DOSAGENS APROXIMADAS PARA RIMADYL® (DOSE DUAS VEZES AO DIA)

Peso do cão	25 mg	75 mg	100 mg
5 kg	1/2		
10 kg	1		
15 kg		1/2	
20 kg			1/2
30 kg		1	
40 kg			1

Obs.: Animais com pesos intermediários ou superiores a 40 kg, utilizar a dosagem de 2,2mg/kg.

SEGURANÇA: Estudos laboratoriais e testes clínicos de campo demonstraram que Rimadyl® é bem tolerado em cães após administração oral.

Em estudos de segurança na espécie alvo, Rimadyl® foi administrado em cães 1, 3 e 5 vezes a dosagem recomendada por 42 dias consecutivos sem reação adversa significativa. A albumina do soro da única fêmea, recebendo 5 vezes a dosagem recomendada, diminuiu para 2,1 g/dL após 2 semanas de tratamento, retornando ao valor de pré-tratamento (2,6 g/dL) após 4 semanas e chegou a 2,3 g/dL no final das 6 semanas de avaliação. Durante as 6 semanas de período de tratamento, fezes pretas ou sanguinolentas foram observadas em um cão (1 incidente) tratado com a dosagem recomendada e num cão (2 incidentes) tratado com 3 vezes a dosagem recomendada. Vermelhidão da mucosa do cólon foi observada em um macho que recebeu 3 vezes a dosagem recomendada.

Dois de 8 cães recebendo 10 vezes a dosagem recomendada (22 mg/kg duas vezes diariamente) durante 14 dias exibiram hipalbuminemia. O nível médio de albumina nos cães recebendo esta dosagem foi menor (2,38 g/dL) do que cada um dos 2 grupos placebo controle (2,88 e 2,93 g/dL respectivamente). Foram observadas três incidências de fezes pretas ou sanguinolentas em um cão. Cinco de 8 cães exibiram áreas avermelhadas da mucosa duodenal em exame patológico macroscópico. Exame histológico destas áreas não revelou evidência de ulceração, apenas mostrou leve congestão da lâmina própria em 2 de 5 cães.

Em outros dois estudos de segurança que duraram 13 e 52 semanas, respectivamente, foram administrados até 25,1 mg/kg/dia (5,7 vezes a dosagem diária total recomendada) de carprofeno.

Em ambos os estudos, a droga foi bem tolerada clinicamente por todos os animais. Nenhuma mudança histológica ou macroscópica foi vista em quaisquer dos animais tratados. Em ambos os estudos, os cães que receberam as mais altas dosagens, tiveram aumentos médios no soro de L-alanine aminotransferase (ALT) de aproximadamente 20 UI.

No estudo de 52 semanas, ocorreram mudanças dermatológicas mínimas em cães de cada um dos grupos de tratamento, mas não no controle. As mudanças foram descritas como leve vermelhidão ou erupções da pele e foram diagnosticadas como dermatite não específica. Existe a possibilidade de que estas lesões moderadas fossem relacionadas ao tratamento, mas nada foi observado com relação à dosagem.

Estudos clínicos de campo foram realizados com 297 cães de diferentes raças na dosagem recomendada, por 14 dias. A droga foi clinicamente bem tolerada e a incidência de reações clínicas adversas nos animais tratados com Rimadyl® não foi maior do que nos animais tratados com placebo (placebo continha ingredientes inativos encontrados em Rimadyl®). Os valores médios de ALT no soro pós-tratamento foram 11 UI maiores e 9 UI menores do que os valores de pré-tratamento para cães recebendo Rimadyl® e placebo, respectivamente. As diferenças não foram estatisticamente significativas. Mudanças em valores laboratoriais clínicos (hematologia e química clínica), não foram consideradas clinicamente significativas nem relatadas como reações adversas. O período recomendado de tratamento foi de 2 semanas de duração repetido tantas vezes quanto necessário em 244 cães, alguns por até 5 anos.

Estudos clínicos de campo foram realizados com 297 cães de diferentes raças que sofreram cirurgia ortopédica ou de tecido mole (ovário-histerectomia, correção cirúrgica

de lesão do ligamento cruzado e cirurgia auricular). Os cães receberam 4,4 mg/kg de Rimadyl® duas horas antes da cirurgia e, como tratamento pós-operatório, administrou-se 4,4 mg/kg uma vez ao dia, no máximo por 3 dias em cirurgia de tecido mole e por 4 dias em cirurgia ortopédica. Rimadyl® foi bem tolerado quando usado em combinação com uma grande variedade de medicações associadas com anestesia. Observações de saúde anormal dos animais tratados com Rimadyl® - e com placebo, foram aproximadamente iguais e em pequeno número e, a mais frequente foi o vômito, registrado aproximadamente na mesma frequência em ambos os grupos de tratamento.

Os índices clínico-patológicos (hematopoético, renal, hepático e de coagulação) não foram afetados pelo Rimadyl®.

CONTRA-INDICAÇÕES: Rimadyl® Comprimidos Mastigáveis não deve ser usado em cães exibindo hipersensibilidade anterior ao carprofeno.

CUIDADOS: Como uma classe, os AINEs inibitórios do ciclo-oxigenase podem ser associadas com toxicidade gastrointestinal e renal. Podem resultar efeitos de redução da produção de prostaglandina e inibição da enzima ciclo-oxigenase que é responsável pela formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Enquanto os AINEs inibem as prostaglandinas que promovem inflamação, eles também podem inibir as prostaglandinas que mantêm a função homeostática normal. Estes efeitos anti-prostaglandina podem resultar em doença clinicamente significativa em pacientes com doença subjacente ou pré-existente, mais frequentemente do que em pacientes saudáveis. O tratamento com AINEs pode, entretanto, revelar presença de doença que não foi previamente diagnosticada devido ausência de sinais clínicos aparentes. Pacientes com doença renal subjacente, por exemplo, podem apresentar exacerbação ou descompensação de sua doença renal durante o tratamento com AINEs.

O carprofeno é um AINEs e, como com outras drogas da classe, podem ocorrer efeitos adversos com o seu uso. Os efeitos mais frequentemente relatados têm sido sinais gastrintestinais. Também têm sido relatados eventos envolvendo suspeita de efeitos renal, hematológico, neurológico, dermatológico e hepático. Pacientes correndo grande risco de toxicidade renal são aqueles que estão desidratados sob tratamento diurético concomitante ou aqueles com disfunção renal, cardiovascular e/ou hepática. Desde que muitos AINEs possuem potencial para induzir ulceração gastrointestinal, o uso concomitante de Rimadyl® com outras drogas antiinflamatórias, como corticosteróides e AINEs, deve ser evitado ou monitorado cuidadosamente. Sensibilidade à droga associada com reações adversas varia com a individualidade do paciente. Por exemplo, o tratamento com Rimadyl® não foi associado com toxicidade renal ou ulceração gastrointestinal em estudos de segurança bem controlados de até 10 vezes a dose em cães.

Rimadyl® não é recomendado para uso em cães com desordens hemorrágicas (por ex. doença de Von Willebrand), uma vez que não foi determinada a segurança em cães com estas desordens.

Devido a sua forma palatável, Rimadyl® Comprimidos Mastigáveis deve ser armazenado em local seguro, fora do alcance de cães. Reações adversas severas podem ocorrer se forem ingeridas grandes quantidades de comprimidos. Se houver suspeita que o cão ingeriu Rimadyl® Comprimidos Mastigáveis acima da dosagem de bula, por favor informe imediatamente o Médico Veterinário.

INFORMAÇÕES PARA OS PROPRIETÁRIOS DE CÃES

Rimadyl® como qualquer outro medicamento de sua classe, não está livre de reações adversas. Os proprietários devem ser prevenidos sobre o potencial de reações adversas e serem informados dos sinais clínicos associados com intolerância à droga. Reações adversas podem incluir diminuição do apetite, vômito, diarreia, fezes escuras ou pretas, aumento do consumo de água, aumento do número de vezes que urina, gengiva pálida devido anemia, amarelamento das gengivas, da pele ou da parte branca dos olhos devido icterícia, letargia, incoordenação, doença repentina ou mudanças no comportamento. **Reações adversas sérias associadas com esta classe de droga podem ocorrer repentinamente e em raras situações podem ser fatais (veja Reações Adversas). Os proprietários devem ser orientados para descontinuar o tratamento com Rimadyl® e contatar o Médico Veterinário imediatamente se forem observados sinais de intolerância.** A grande maioria dos pacientes com reações adversas relacionadas à droga foi recuperada quando os sinais foram reconhecidos, a droga retirada e iniciados cuidados veterinários, quando necessário. Os proprietários devem ser informados da importância de verificações periódicas para todos os cães durante administração de qualquer AINEs (droga antiinflamatória não esteroidal).

PRECAUÇÕES:

- Manter fora do alcance de crianças.

- Não usar em gatos.

- Não usar em humanos, consultar um médico em caso de ingestão acidental.

- Usar somente em cães.

Todos os cães devem ser submetidos a uma anamnese e exames físicos completos antes do início do tratamento AINE. Testes laboratoriais adequados para determinação da linha de base hematológica e bioquímica do soro devem ser considerados, antes e, periodicamente, durante a administração de qualquer AINE. **Os proprietários devem ser avisados para observarem sinais de toxicidade potencial à droga (veja Informação para Proprietários de Cães e Reações Adversas).**

REAÇÕES ADVERSAS: Durante estudos controlados para a formulação do comprimido, nenhuma reação adversa clinicamente significativa foi relatada. Alguns sinais clínicos foram observados durante os estudos de campo (n=297) que foram similares em cães tratados com comprimidos placebo e carprofeno. Incidências de vômito (4%), diarreia (4%), mudanças no apetite (3%), letargia (1,4%), mudanças de comportamento (1%) e constipação (0,3%) foram observados em ambos os grupos. O veículo do produto serviu como controle.

Durante estudos controlados para a formulação dos comprimidos mastigáveis, foram observados sinais gastrintestinais em alguns cães. Estes sinais incluíam vômito e diarreia leve.

Experiência Pós-Aprovação

Embora nem todas as reações adversas sejam relatadas, as seguintes estão baseadas em relato voluntário de experiências adversas à droga pós-aprovação. As categorias de reações adversas estão listadas em ordem decrescente de frequência.

Gastrintestinal: Vômito, diarreia, inapetência, melena, hematêmese, ulceração gastrintestinal, sangramento gastrintestinal, pancreatite.

Hepática: Inapetência, vômito, icterícia, toxidade hepática aguda, elevação de enzima hepática, teste de função hepática anormal, hiperbilirubinemia, hiperbilirubinúria, hypoalbuminemia. Aproximadamente um quarto das observações hepáticas eram em cães labrador.

Neurológica: Ataxia, paresia, paralisia, tremores, sinais vestibulares, desorientação.

Renal: Hematúria, poliúria, polidipsia, incontinência urinária, infecção do trato urinário, azotemia, insuficiência renal aguda, anormalidades tubulares incluindo necrose tubular aguda, acidose tubular renal, glicosúria.

Comportamento: Sedação, letargia, hiperatividade, inquietação, agressividade.

Hematológica: Anemia hemolítica imuno mediada, trombocitopenia imuno mediada, anemia por perda sanguínea, epistaxe.

Dermatológica: Prurido, aumento da descamação da pele, alopecia, dermatite piodramática úmida, (manchas quentes) paniculite necrotizante/vasculite, equimose ventral.

Imunológica ou hipersensibilidade: Edema facial, urticária, eritema.

Em raras situações, morte tem sido associada com algumas das reações adversas listadas acima. Informar seu veterinário sobre suspeitas de reações adversas.

APRESENTAÇÃO: Rimadyl® Comprimidos Mastigáveis contém 25, 75 ou 100 mg de carprofeno por comprimido, acondicionados em frascos de polietileno contendo 14 comprimidos.

VALIDADE DO PRODUTO: 36 meses após a data de fabricação.

ARMAZENAGEM: Deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da luz solar. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO E ORIENTAÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO.

Licenciado no Ministério da Agricultura sob o nº 7544/2000 em 17/11/00.

Proprietário e Fabricante:

Zoetis Inc., Lincoln, NE, 68521, USA

Representante Exclusivo no Brasil, Importador e Distribuidor:

zoetis

Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda.

Rua Luiz Fernando Rodriguez, 1701

CEP 13064-798 - Campinas - SP

CNPJ nº 43.588.045/0001-31

Responsável Técnico: Dr. Renato A. Beneduzzi Ferreira - CRMV-SP nº 1.695

SAC: 0800 011 1919

PRODUTO IMPORTADO

NO
COPY