

# RIMADYL® SOLUÇÃO INJETÁVEL

Anti-inflamatório  
não esteroide a  
base de carprofeno



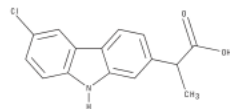
## USO VETERINÁRIO

Para uso subcutâneo em cães:

### Descrição:

Rimadyl® Solução Injetável é uma solução estéril contendo carprofeno, que é um agente anti-inflamatório, não esteroide (AINE), da classe do ácido propiônico que inclui ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno. Carprofeno é a designação não patenteada para um substituto do carbazole, - 6 - cloro-alfa metil - 9H - carbazole - 2 - ácido acético; fórmula empírica é C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> e peso molecular de 273,72.

A fórmula estrutural é:



Cada mL de Rimadyl® Solução Injetável contém 50 mg de carprofeno como ingrediente ativo e 10,0 mg de álcool benzílico como preservativo.

### Farmacologia clínica:

O carprofeno é um agente anti-inflamatório, não esteroide, não narcótico com características analgésicas e atividade antiprurítica, aproximadamente equipotente a indometacina em animais.

Como outros AINEs (anti-inflamatórios não esteroides), não foi estabelecido o exato modo de ação do carprofeno; entretanto, a inibição da síntese de prostaglandina explica pelo menos parte do seu mecanismo de ação. O carprofeno é um inibidor moderadamente potente da fosfolipase A2 e um inibidor reversível do ciclooxigenase (COX). Apenas dois ciclooxigenases foram descritos em mamíferos. O componente ciclooxigenase, COX - 1, sintetiza a prostaglandina necessária para as funções gastrintestinais e renal normais. O ciclooxigenase induzível, COX-2, gera prostaglandina envolvida em inflamação. Acredita-se que a inibição da COX-1 está associada com toxicidade gastrintestinal e renal, enquanto que a inibição da COX-2 proporciona atividade anti-inflamatória. A especificidade de uma AINE em particular para uma COX-2 ou uma COX-1 pode variar de espécie para espécie. Em um estudo *in vitro* usando culturas de célula canina, carprofeno demonstrou uma inibição seletiva de COX-2 em vez maior comparada com COX-1.

Em ratos, o carprofeno mostrou ser um bloqueador muito mais fraco de diarreia induzida por óleo de ricino e de toxicidade induzida por ácido araquidônico do que indometacina. O efeito reduzido do carprofeno na síntese da prostaglandina no trato gastrintestinal pode explicar sua atividade ulcerogênica relativamente baixa, comparada a outras drogas de sua classe. O carprofeno também tem mostrado inibir a liberação de várias prostaglandinas em dois sistemas inflamatórios de células: leucócitos polimorfonucleares de rato (PMN) e células sinoviais reumatoides humanas, indicando inibição de reações inflamatórias agudas (sistema PMN) e crônicas (sistema célula sinovial).

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 endovenosa, 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 endovenosa bolus 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 de distribuição muito pequeno. Comparação de administração subcutânea e oral da dosagem única de 25 mg em cães "beagle" demonstrou biodisponibilidade similar com relação ao total de exposição à droga (área sob a curva). 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 - hidroxí carprofeno e 8 - hidroxí carprofeno) nas fezes (70 %) e urina (10-20%). Observou-se alguma circulação enterohepática da droga.

### FÓRMULA:

Cada 100 mL contém:

Carprofeno .....	5 g
Veículo ... q.s.p. ....	100 mL

### INDICAÇÕES:

Rimadyl® Solução Injetável é indicado para o alívio de dor e inflamação em cães. Rimadyl® Solução Injetável mostrou ser clinicamente eficaz para o alívio de sinais associados com osteoartrite e para o controle da dor associada a cirurgias ortopédicas e de tecido mole, em cães.

### DOSAGEM E VIA DE ADMINISTRAÇÃO:

Administrar Rimadyl® Solução Injetável pela via subcutânea na dosagem de 4,4 mg de carprofeno por kg de peso corporal (1,0 mL/11,4 kg) uma vez ao dia ou 2,2 mg de carprofeno por kg de peso corporal (0,5 mL/11,4 kg) duas vezes ao dia. O tratamento pode ser continuado com administração oral de comprimidos correspondentes na dosagem de 4,4 mg de carprofeno por kg de peso corporal uma vez ao dia, ou 2,2 mg de carprofeno por kg de peso corporal duas vezes ao dia.

### 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 de tratamento e chegou a 2,3 g/dL no final das 6 semanas de avaliação. Após a 6ª semana do período de tratamento foram observadas fezes pretas ou sanguinolentas em um cão (1ª incidência) tratado com a dosagem recomendada e em um cão (2ª incidência) tratado com 3 vezes a dosagem recomendada. Foi observada vermelhidão da mucosa do cólon em um macho que recebeu 3 vezes a dosagem recomendada.

Dois de 8 cães recebendo 10 vezes a dosagem oral 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 controle placebo (2,88 e 2,93 g/dL respectivamente). Foi observada (3ª incidência) 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 ligeira congestão da lâmina própria em 2 de 5 cães.

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

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

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

Estudos clínicos de campo foram realizados em 549 cães de diferentes raças na dosagem oral 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. Para os animais recebendo 4,4 mg/kg uma vez diariamente os valores médios de ALT no soro pós- tratamento foram 5 UI maiores e 1 UI menor do que os valores de pré-tratamento para cães recebendo Rimadyl® e placebo, respectivamente. Mudanças nos valores laboratoriais clínicos (hematologia e química clínica), não foram consideradas clinicamente significativas nem relatadas como reações adversas. A dosagem de 2,2 mg/kg administrada duas vezes ao dia durante o período de tratamento foi repetida quando necessário, a intervalos de 2 semanas em 244 cães, algumas por até 5 anos. Um estudo sobre tolerância no local da injeção demonstrou que Rimadyl® Solução Injetável é clinicamente bem tolerado.

### CONTRAINDICAÇÕES:

Rimadyl® não deve ser usado em cães exibindo hipersensibilidade anterior ao carprofeno.

### CUIDADOS:

A classe das drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs) inibitórias da ciclooxigenase podem ser associadas com toxicidade gastrintestinal e renal. AINEs reduzem a produção de prostaglandina e inibem a enzima ciclooxigenase 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 normal. Estas reações adversas anti-prostaglandina podem resultar em doença clinicamente significativa em pacientes com doença subjacente ou preexistente, 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. 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 AINE e, como outras drogas da classe, podem ocorrer efeitos adversos com o seu uso. Os efeitos mais frequentemente relatados têm sido sinais gastrintestinais moderados. 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 sob tratamento diurético concomitante ou aqueles com disfunção renal, cardiovascular e/ou hepática. Visto que muitos AINEs possuem potencial para induzir ulceração gastrintestinal, o uso concomitante de Rimadyl® com outras drogas anti-inflamatórias, como corticosteroides e AINEs, deve ser evitado ou monitorado cuidadosamente. Embora a classe da droga tenha sido associada com toxicidade renal e ulceração gastrintestinal, tratamento com Rimadyl®, não produz estes efeitos em estudos de segurança bem controlados de até 10 vezes a dosagem em cães.

Devem ser realizados exames físicos e testes laboratoriais antes da administração de Rimadyl® ou outros AINEs a alguns pacientes, como cães geriátricos, para estabelecer dados de linha de base para bioquímica do soro e hematológico, antes do tratamento com a droga. Deve-se fazer monitoramento periódico em determinados pacientes. Animais recebendo Rimadyl® devem ser observados para sinais de intolerância à droga, tais como inapetência, vômito, diarreia, melena, poliúria / polidipsia, anemia, icterícia, letargia, ataxia, doença repentina ou mudanças comportamentais. A suscetibilidade a reações adversas associadas à droga varia de acordo com o paciente. Reconhecimento de possíveis sinais clínicos associados à droga que ocorrerem, cessação pela suspensão do tratamento e, pela medicação de apoio se apropriada, melhorando a recuperação do paciente. Os efeitos adversos desta classe de drogas, em raros casos, podem ser sérios, e se não for tomada ação corretiva, pode ocorrer hospitalização ou até mesmo óbito.

Não foi estabelecido o uso seguro de Rimadyl® em cadelas prenhes, em animais usados com a finalidade de criação ou em cadelas em lactação. Não foram realizados estudos para determinar a atividade de Rimadyl® quando administrado concomitantemente com outras drogas que se ligam às proteínas. A compatibilidade à droga deve ser firmemente monitorada em pacientes necessitando de tratamento adicional. Rimadyl® não é recomendado para uso em cães com desordens hemorrágicas (por exemplo, Doença de Von Willebrand), uma vez que não foi estabelecida sua

segurança em cães com estas desordens.

### PRECAUÇÕES:

- Manter fora do alcance de crianças e de animais domésticos. Não usar em gatos.

### REAÇÕES ADVERSAS:

Durante estudos controlados, não foram relatadas reações adversas clinicamente significativas. Alguns sinais clínicos foram observados durante os estudos de campo que foram similares em cães tratados com carprofeno via oral e com placebo (controle). Foram observadas incidências de vômito (4%), diarreia (4%), mudanças no apetite (3%), letargia (1%) e mudanças comportamentais (1%) em ambos os grupos.

Segue uma listagem de possíveis reações adversas baseadas nos relatórios de campo dos Estados Unidos. Os eventos mais frequentemente relatados foram sinais gastrintestinais moderados, bem como suspeitas de efeito renal, hematológico, neurológico e dermatológico. Relatórios de campo frequentemente podem não fornecer informações suficientes para estabelecer a causa dos sinais observados. Estas observações embora raras (incidência menor do que 0,2%), estão listadas como informação de alerta para os veterinários. **Gastrintestinal:** Vômito, diarreia, inapetência, melena, hematêmese, ulceração gastrintestinal, pancreatite. **Hepática:** Inapetência, vômito, icterícia, toxicidade hepática aguda, elevação de enzima hepática, teste(s) de função hepática anormal, hiperbilirrubinemia, hiperbilirrubinúria, hipalbuminemia. Aproximadamente um quarto das observações hepáticas foram em cães labrador.

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

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

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

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

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

**Imunológica ou hipersensibilidade:** Edema facial, urticária, eritema.

### Armazenamento:

Conservar sob refrigeração de 2° a 8°C.

Venda sob prescrição do médico veterinário.