

SINDOLOR®

DIPIRONA SÓDICA e CLORIDRATO DE TRAMADOL

USO VETERINÁRIO

Analgésico de uso oral para cães

Fórmula

SINDOLOR® 250/20 mg

Cada comprimido de 375 mg contém:

Dipirona sódica.....	250 mg
Cloridrato de tramadol	20 mg
Excipientes q.s.p	375 mg

SINDOLOR® 750/60 mg

Cada comprimido de 1125 mg contém:

Dipirona sódica.....	750 mg
Cloridrato de tramadol	60 mg
Excipientes q.s.p	1125 mg

Informações técnicas

SINDOLOR® é um produto que contém a associação de dois fármacos (dipirona sódica e cloridrato de tramadol) que atuam sinergicamente para proporcionar analgesia. O tramadol é um analgésico de ação central mista, por atuar como agonista do receptor opioide do tipo μ (μ) e inibir a recaptação de noradrenalina e serotonina nas vias inibitórias descendentes da dor. O tramadol necessita de ativação metabólica, realizada pelas enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP2D15). O O-desmetiltramadol (M1), relatado como o principal metabólito ativo do tramadol, é 200 vezes mais potente no receptor opioide do tipo μ (μ) do que o próprio tramadol. O M1(+) interage com receptores opioides, enquanto o M1(-) interage com receptores adrenérgicos, de modo a promover o efeito analgésico. A absorção do tramadol pelos cães, após administração por via oral (VO), é bastante rápida, o que resulta em tempo de concentração plasmática máxima (Tmax) médio de 1 hora para o tramadol e o M1. O tramadol é eliminado principalmente pela via hepática e parcialmente pela via renal (30% da dose), porém a principal via de eliminação dos seus metabólitos é a urina (90%), e uma pequena quantidade sofre eliminação biliar e fecal (10%).

A dipirona é classificada como analgésico não opioide e antipirético, amplamente conhecida pela efetiva ação analgésica no tratamento da dor aguda em animais. Além disso, por ser um derivado da pirazolona, é classificada como anti-inflamatório não esteroide (AINE). Embora seja classificada como AINE, a dipirona apresenta discreta atividade anti-inflamatória e baixo potencial para causar nefrotoxicidade, ulceração gastrointestinal e alterações hematológicas. A dipirona atua no sistema nervoso periférico (SNP) e no sistema nervoso central (SNC), em diferentes níveis do processamento da informação dolorosa. Sabe-se que a dipirona realiza a inibição reversível no ciclo das enzimas ciclooxigenases (COXs). Ela exerce efeito inibitório mais potente sobre a ciclooxigenase do tipo 3 (COX-3) do que sobre a do tipo 1 (COX-1). A dipirona consiste em um pró-fármaco e é rapidamente hidrolisada em um metabólito principal, a 4-metil-amino-antipirina (MAA), responsável pelo efeito terapêutico no cão. A MAA é cerca de 50 vezes mais efetiva como inibidor da enzima COX-3 do que a dipirona. Em cães, a biodisponibilidade oral da dipirona é de aproximadamente 95%, enquanto se verifica que, no sangue, cerca de 58% se ligam às proteínas plasmáticas. A dipirona proporciona analgesia após aproximadamente 15 minutos da administração. A meia-vida plasmática da dipirona em cães é de aproximadamente de 0,5 a 0,6 hora. A biotransformação ocorre no fígado, com duração entre 4 a 7 horas, e 70% são excretados na urina 24 horas após a administração. No caso do metabólito ativo MAA, a meia-vida relatada é de 4 a 5 horas, independentemente da via de administração.

Indicações

SINDOLOR® é indicado como analgésico para o tratamento da dor aguda pós-operatória em cães.

Posologia e modo de usar

SINDOLOR® deve ser administrado exclusivamente por via oral. A dose recomendada é de 25 mg/kg de dipirona sódica e 2 mg/kg de cloridrato de tramadol a cada 8 horas por até 7 dias, conforme a tabela abaixo.

Peso do animal em kg	SINDOLOR® 250/20 mg Dose de 25 mg/kg de dipirona sódica e 2 mg/kg de cloridrato de tramadol a cada 8 horas	SINDOLOR® 750/60 mg Dose de 25 mg/kg de dipirona sódica e 2 mg/kg de cloridrato de tramadol a cada 8 horas
2,5	¼ de comprimido	-
5,0	½ de comprimido	-
7,5	¾ de comprimido	¼ de comprimido
10	1 comprimido	-
15	1 ½ de comprimido	½ de comprimido
17,5	1 ¾ de comprimido	-
20	2 comprimidos	-
22,5	-	¾ de comprimido
30	-	1 comprimido
37,5	-	1 ¼ de comprimido
45	-	1 ½ de comprimido
52,5	-	1 ¾ de comprimido
60	-	2 comprimidos

De acordo com o estudo de eficácia realizado com cães, **SINDOLOR®** foi considerado eficaz no controle da dor aguda pós-operatória, quando ministrado na dose recomendada de 25 mg/kg de dipirona sódica e 2 mg/kg de cloridrato de tramadol, a cada 8 horas, durante 5 dias consecutivos. Para melhor controle da inflamação, **SINDOLOR®** pode ser associado a um anti-inflamatório não esteroide.

Contraindicações

SINDOLOR® não deve ser administrado a cães com hipersensibilidade ao tramadol, a qualquer outro opioide e à dipirona. Este produto não é indicado para fêmeas prenhes, lactantes nem a cães com menos de 12 meses de idade, pois ainda não foram realizados estudos com esses grupos.

SINDOLOR® por conter tramadol, não deve ser usado em pacientes que estão em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), por exemplo amitraz e selegilina, antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, por exemplo fluoxetina, ou outros fármacos que reduzam o limiar convulsivo. Não é indicado o uso de fluoxetina em pacientes tratados com tramadol, pois a fluoxetina pode inibir o metabolismo do tramadol.

SINDOLOR® por conter tramadol, não é indicado para cães epiléticos descompensados ou com aumento de pressão intracraniana, já que o tramadol pode reduzir o limiar convulsivo.

Por conter dipirona em sua formulação, o uso de **SINDOLOR®** não é indicado para cães que apresentem histórico ou presença de discrasias sanguíneas.

Interações medicamentosas

Por conter tramadol, **SINDOLOR®** deve ser evitado em cães medicados com inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSs), por exemplo amitriptilina, nortriptilina e mirtazapina e agentes agonistas de receptores alfa-adrenérgicos do tipo 2, por exemplo xilazina e dexmedetomidina.

Não é indicado o uso de fluoxetina em pacientes tratados com tramadol, pois a fluoxetina pode inibir o metabolismo do tramadol.

Uso concomitante de antidepressivos tricíclicos com tramadol, por exemplo clomipramina e amitriptilina pode aumentar o risco de convulsões e inibir o metabolismo do tramadol, além disso, a dose do tramadol pode ser reduzida em 25% quando associado à amitriptilina. Síndrome serotoninérgica poderá ocorrer quando o tramadol for associado a inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSs). O uso dessa associação deve ser feito de acordo com a indicação e sob monitoração do Médico-Veterinário.

SINDOLOR® por conter tramadol, não deve ser usado em pacientes que estão em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), por exemplo amitraz e selegilina.

O efeito analgésico do **SINDOLOR®**, por conter tramadol, pode ser reduzido quando administrado em associação com naloxona, devido sua ação antagonista parcial em receptores μ (μ) opioides.

A administração de quinidina a cães pode diminuir a eficácia analgésica do **SINDOLOR®**, em razão da ação inibitória relativamente potente da quinidina sobre a formação do metabólito M1 do tramadol.

O efeito analgésico do **SINDOLOR®**, por conter tramadol, pode ser reduzido quando administrado em associação com a ondansetrona.

Por conter dipirona, **SINDOLOR®** possui a capacidade de estimular o sistema citocromo P450, com isso, o uso concomitante de dipirona com ciclosporina pode causar redução na concentração plasmática de ciclosporina.

SINDOLOR® por conter dipirona, pode aumentar a toxicidade do metotrexato quando utilizados em associação. Estudos sugerem uma possível ocorrência de efeitos adversos hematológicos (leucopenia, trombocitopenia, anemia), nefrotoxicidade e ulcerações de mucosa em decorrência dessa associação.

Efeitos adversos

O tramadol pode causar efeitos adversos sobre o sistema nervoso central (SNC), como sonolência ou sedação excessiva, excitação, ansiedade e tremores, bem como sobre o sistema gastrointestinal, como náusea, inapetência, salivação, constipação, êmese e diarreia.

Alguns efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) foram relacionados com a dipirona como sonolência e letargia. O uso de dipirona pode causar alguns efeitos comuns como distúrbios gastrointestinais, náusea, vômito, dor abdominal e diarreia. Porém, em comparação com os AINEs, relatos indicam a segurança da dipirona, principalmente por não causar úlcera gástrica durante o seu emprego. Outros efeitos colaterais raros na espécie canina descritos são erupção cutânea, urticária ou eritema.

O estudo de segurança de **SINDOLOR®**, realizado com base no regime terapêutico que emprega as doses recomendadas, isto é, 25 mg/kg de dipirona sódica e 2 mg/kg de cloridrato de tramadol, ministradas a cada 8 horas, por via oral, por até 7 dias consecutivos, demonstrou que o produto é seguro para uso em cães. Os efeitos adversos observados foram de natureza leve, transitória e sem a necessidade de intervenções, como êmese e sialorreia, constatadas no momento da administração do comprimido, fato atribuído ao sabor amargo característico dos ativos. Não foram observadas alterações hematológicas nem bioquímicas nos cães que receberam **SINDOLOR®** na dose recomendada durante 7 dias. Não se verificaram alterações nos padrões de frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial, nem nas medidas dos demais parâmetros clínicos nos animais estudados.

Precauções

Para tratamentos que precisam estender-se além do período recomendado em bula, recomenda-se a orientação e a monitoração do Médico-Veterinário, bem como a realização de exames hematológicos e bioquímicos. Embora na medicina veterinária não tenha sido estabelecida uma relação entre consumo de dipirona e desenvolvimento de discrasias sanguíneas até o momento, alguns autores recomendam precaução e acompanhamento destes animais por meio de exames laboratoriais, especialmente na terapia prolongada. Deve ser usado com cuidado em animais geriátricos ou gravemente debilitados.

O uso em cães epiléticos estáveis deve ser monitorado e de acordo com a orientação do Médico-Veterinário.

O uso de ciclobenzaprina concomitante ao tramadol pode potencializar a ocorrência de convulsões, sendo indicado o acompanhamento do Médico-Veterinário.

Por conter tramadol em sua formulação, é importante ter cautela quanto ao uso concomitante de **SINDOLOR®** com opiáceos, agonistas de receptores adrenérgicos do tipo 2, inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e serotonina, como antidepressivos e/ou moduladores de comportamento, pois podem causar depressão respiratória.

Deve-se ter cautela ao ministrar **SINDOLOR®** a animais hepatopatas ou nefropatas, uma vez que o tramadol e a dipirona passam por metabolismo hepático e são excretados pela via renal.

Deve-se ter cautela ao ministrar **SINDOLOR®** a cães em tratamento com fenilbutazona ou barbituratos, devido a interações com o sistema enzimático hepático.

Deve-se ter cautela ao ministrar **SINDOLOR®** a cães em tratamento com quinidina, uma vez que a quinidina possui ação inibitória na formação de M1 e consequentemente reduz a eficácia analgésica do tramadol.

Deve-se ter cautela ao ministrar **SINDOLOR®** a cães em tratamento com naloxona, pois a ação antagonista parcial da naloxona em receptores opioides do tipo μ (mu) pode reduzir a eficácia analgésica do tramadol.

Intoxicação e superdosagem

Quando administrado em esquemas terapêuticos baseados em sobredosagens, por exemplo, 75 mg/kg de dipirona sódica e 6 mg/kg de cloridrato de tramadol a cada 8 horas, por via oral, pelo período de 7 dias, ou seja, o triplo da dose recomendada, **SINDOLOR®** não se mostrou seguro, já que se constatou a possibilidade de causar sialorreia no momento da administração do comprimido (incidência de 100%), hiporexia (incidência de 80%) e êmese (incidência de 60%). Além disso, verificaram-se alterações hematológicas, como redução significativa dos valores do hematócrito, bem como dos níveis de eritrócitos e de hemoglobina (todos abaixo dos intervalos de referência), além de, elevação das concentrações da fosfatase alcalina (acima dos níveis de referência). Assim, contraindica-se o uso deste produto em sobredoses.

O emprego de tramadol em sobredose pode provocar síndrome serotoninérgica, principalmente quando em associação com fármacos inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina. Estudos realizados para avaliar a toxicidade oral aguda relataram que a sobredose de tramadol pode causar depressão respiratória, letargia, coma, convulsão, parada cardíaca e óbito. Em ensaios realizados com animais de laboratório submetidos à administração de tramadol em esquema de sobredosagem, com variação de 3 a 15 vezes acima da dose recomendada, demonstraram a ocorrência de embriotoxicidade e fetotoxicidade. Tanto o tramadol quanto o seu metabólito ativo penetram no leite materno em níveis muito baixos, mas a segurança do medicamento em neonatos ainda não foi estabelecida.

Estudos realizados para avaliar a toxicidade oral aguda da dipirona, quando administrada em regime de sobredose, indicam a ocorrência de sedação e convulsão em todas as espécies testadas. Os estudos que envolveram regimes de sobredose de longa duração, como a administração de 600 mg/kg de peso corporal/dia de dipirona, relataram a ocorrência de sialorreia, êmese, hiporexia, redução significativa na contagem de eritrócitos e hemoglobina, aumento significativo dos níveis de reticulócitos e corpúsculos de Heinz, elevação da concentração sérica de ureia e bilirrubina, além da tendência de aumento da atividade sérica da enzima aspartato aminotransferase (AST) nas espécies testadas.

Em casos de intoxicação ou superdosagem, procurar um Médico-Veterinário para avaliação e tratamento de suporte e para realização de exames hematológicos e bioquímicos.

Advertências

Produtos de uso veterinário devem ser mantidos fora do alcance de crianças e de animais domésticos. Não devem ser armazenados junto de alimentos, bebidas ou produtos de higiene pessoal. **SINDOLOR®** não é indicado para fêmeas prenhes, lactantes nem a cães com menos de 12 meses de idade, pois ainda não foram realizados estudos com esses grupos. O reajuste de doses somente deve ser efetuado de acordo com a indicação e a orientação do Médico-Veterinário.

ATENÇÃO: O USO PELO HOMEM PODE CAUSAR GRAVES RISCOS À SAÚDE.

Apresentação

Cartucho de papel contendo 1 blister com 10 comprimidos bissulcados cada (apresentação de **375 mg** de **SINDOLOR®**).

Cartucho de papel contendo 2 blisters com 5 comprimidos bissulcados cada (apresentação de **1125 mg** de **SINDOLOR®**).

Cuidados de conservação

Mantem em local seco, a temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo da luz solar direta e fora do alcance de crianças e animais domésticos. Em casos de ingestão acidental procure um médico e leve a embalagem do produto.

A exposição do produto a condições extremas de calor, luz solar e umidade, desrespeitando as condições para conservação correta indicada, pode acarretar diminuição ou perda da atividade dos princípios ativos.

Após o fracionamento do comprimido, as partes devem ser utilizadas em até 24 horas.

Partida, fabricação e vencimento: vide embalagem.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO DO MÉDICO-VETERINÁRIO,
COM RETENÇÃO OBRIGATÓRIA DA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA.**

Produto licenciado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, sob o n° SP 001692-6.000006 em 15/07/2022.

Proprietário e Fabricante

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Av. Francisco Samuel Lucchesi Filho, 1039
Bragança Paulista – SP
CEP: 12929-600
CNPJ: 49.475.833/0018-46
SAC: 0800 941 5566

AVERT
SAÚDE ANIMAL

Responsável Técnica:
Daniela Ziolkowski
CRF-SP 29486

Vencimento:
24 meses após a data de fabricação.