

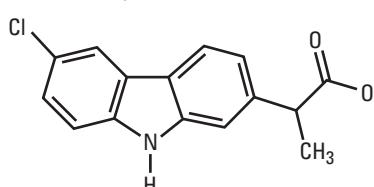
DIN 02246556
DIN 02246557
DIN 02246558**RIMADYL®**
carprofen chewable tablets

Veterinary Use Only

Non-steroidal anti-inflammatory

For oral use in dogs only

DESCRIPTION: Carprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) of the propionic acid class that includes ibuprofen, naproxen, and ketoprofen. The chemical name for carprofen, a substituted carbazole, is (\pm)-6-chloro- α -methylcarbazole-2-acetic acid and its structural formula is:



Carprofen is a white, crystalline compound with an empirical formula of $C_{15}H_{12}NO_2Cl$ and a molecular weight of 273.72. It is freely soluble in ethanol, but practically insoluble in water at 25°C.

CLINICAL PHARMACOLOGY: Carprofen is a non-narcotic, non-steroidal anti-inflammatory agent with characteristic analgesic and antipyretic activity approximately equipotent to indomethacin in animal models.¹

The mechanism of action of carprofen, like that of other NSAIDs, is believed to be associated with the inhibition of cyclooxygenase activity. Two unique cyclooxygenases, COX-1, synthesizes prostaglandins necessary for normal gastrointestinal and renal function. The inducible cyclooxygenase, COX-2, generates prostaglandins involved in inflammation. Inhibition of COX-1 is thought to be associated with gastrointestinal and renal toxicity while inhibition of COX-2 provides anti-inflammatory activity. The specificity of a particular NSAID for COX-2 versus COX-1 may vary from species to species.³ In an *in vitro* study using canine cell cultures, carprofen demonstrated selective inhibition of COX-2 versus COX-1.⁴ Clinical relevance of these data has not been shown.

Carprofen has also been shown to inhibit the release of several prostaglandins in two inflammatory cell systems: rat polymorphonuclear leukocytes (PMN) and human rheumatoid synovial cells, indicating inhibition of acute (PMN system) and chronic (synovial cell system) inflammatory reactions.⁵ Several studies have demonstrated that carprofen has modulatory effects on both humoral and cellular immune responses.⁵⁻⁹ Data also indicate that carprofen inhibits the production of osteoclast-activating factor (OAF), PGE₁, and PGE₂ by its inhibitory effects on prostaglandin biosynthesis.¹ Based upon comparison with data obtained from intravenous administration, carprofen is rapidly and nearly completely absorbed (more than 90% bioavailable) when administered orally.¹⁰ Peak blood plasma concentrations are achieved in 1–3 hours after oral administration of 1, 5, and 25 mg/kg to dogs. The mean terminal half-life of carprofen is approximately 8 hours after single oral doses varying from 1–35 mg/kg of body weight. After a 100 mg single intravenous bolus dose, the mean elimination half-life was approximately 11.7 hours in the dog. Carprofen is more than 99% bound to plasma protein and exhibits a very small volume of distribution.

Carprofen is eliminated in the dog primarily by biotransformation in the liver followed by rapid excretion of the resulting metabolites (the ester glucuronide of carprofen and the ether glucuronides of 2 phenolic metabolites, 7-hydroxy carprofen and 8-hydroxy carprofen) in the feces (70–80%) and urine (10–20%). Some enterohepatic circulation of the drug is observed.

INDICATIONS: Rimadyl is indicated for the relief of pain and inflammation in dogs. Rimadyl was shown to be clinically effective for the relief of signs associated with osteoarthritis, and for the control of postoperative pain following orthopedic and soft tissue surgery, in dogs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: **Osteoarthritis:** 4.4 mg carprofen per kg of body weight administered orally once daily, or in divided doses of 2.2 mg/kg twice daily.

For the control of postoperative pain: 4.4 mg carprofen per kg of body weight administered orally once daily.

Tablets are scored and dosage should be calculated in half-tablet increments.

Tablets can be halved by placing the tablet on a hard surface and pressing down on both sides of the score. Rimadyl® chewable tablets are palatable and willingly consumed by most dogs. Therefore, they may be fed by hand or placed on food.

Owners should be advised when their dog has received a carprofen injection, and be informed of the potential for adverse reactions and clinical signs associated with NSAID intolerance. Always provide client information sheet with prescription.

PALATABILITY: A controlled palatability study was conducted which demonstrated that Rimadyl chewable tablets were readily accepted and consumed on first offering by a majority of dogs.

SAFETY: Laboratory studies in unanesthetized dogs and clinical field trials have demonstrated that Rimadyl is well tolerated in dogs after oral administration.

In target animal safety studies, Rimadyl was administered to dogs at 1, 3, and 5 times the recommended dose for 42 consecutive days with no significant adverse reactions. Serum albumin for a single female dog receiving 5 times the recommended dose decreased to 2.1 g/dL after 2 weeks of treatment, returned to the pre-treatment value (2.6 g/dL) after 4 weeks of treatment, and was 2.3 g/dL at the final 6-week evaluation. Over the 6-week treatment period, black or bloody stools were observed in 1 dog (1 incident) treated with the recommended dose and in 1 dog (2 incidents) treated with 3 times the recommended dose. Redness of the colonic mucosa was observed in 1 male that received 3 times the recommended dose.

Two of 8 dogs receiving 10 times the recommended dose (22 mg/kg twice daily) for 14 days exhibited hypoalbuminemia. The mean albumin level in the dogs receiving this dose was lower (2.38 g/dL) than each of 2 placebo control groups (2.88 and 2.93 g/dL, respectively). Three incidents of black or bloody stool were observed in 1 dog. Five of 8 dogs exhibited reddened areas of duodenal mucosa on gross pathologic examination. Histologic examination of these areas revealed no evidence of ulceration, but did show minimal congestion of the lamina propria in 2 of the 5 dogs.

In separate safety studies lasting 13 and 52 weeks, respectively, dogs were administered up to 25.1 mg/kg/day (5.7 times the recommended total daily dose) of carprofen. In both studies, the drug was well tolerated clinically by all of the animals. No gross or histologic changes were seen in any of the treated animals. In both studies, dogs receiving the highest doses had average increases in serum L-lanine aminotransferase (ALT) of approximately 20 IU.

In the 52 week study, minor dermatologic changes occurred in dogs in each of the treatment groups but not in the control dogs. The changes were described as slight redness or rash and were diagnosed as non-specific dermatitis. The possibility exists that these mild lesions were treatment related, but no dose relationship was observed.

Clinical field studies were conducted with 549 dogs of different breeds at the recommended dose for 14 days. The drug was clinically well tolerated and the incidence of clinical adverse reactions for Rimadyl-treated animals was no higher than placebo-treated animals (placebo contained inactive ingredients found in Rimadyl). Mean post-treatment serum ALT values were 11 IU greater and 9 IU less than pre-treatment values for dogs receiving Rimadyl and placebo, respectively. Differences were not statistically significant. For animals receiving 4.4 mg/kg once daily, the mean post-treatment serum ALT values were 5 IU greater and 1 IU less than pre-treatment values for dogs receiving Rimadyl and placebo, respectively. Changes in clinical laboratory values (hematology and clinical chemistry) were not considered clinically significant nor reported as adverse reactions. ALT values were measured at 2 week intervals in 244 dogs, some for as long as 5 years. Clinical field studies were conducted in 10 dogs of different breeds undergoing orthopedic or soft tissue surgery. Dogs were administered 2 mg/kg of Rimadyl two hours prior to surgery then once daily, as needed for 2 days (soft tissue surgery) or 3 days (orthopedic surgery). Rimadyl was well tolerated when used in conjunction with a variety of anesthetic-related drugs. The type and severity of abnormal health observation in Rimadyl- and placebo-treated animals were approximately equal and few in number (see Adverse Reactions). The most frequent abnormal health observation was vomiting and was observed at approximately the same frequency in Rimadyl- and placebo-treated animals. Changes in clinicopathologic indices of hematopoietic, renal, hepatic, and clotting function were not clinically significant. The mean post-treatment serum ALT values were 7.3 IU and 2.5 IU less than pre-treatment values for dogs receiving Rimadyl and placebo, respectively. The mean post-treatment AST values were 3.1 IU less for dogs receiving Rimadyl and 0.2 IU greater for dogs receiving placebo.

CONTRAINDICATIONS: Rimadyl should not be used in dogs exhibiting previous hypersensitivity to carprofen.

CAUTIONS: As a class, cyclooxygenase inhibitory NSAIDs may be associated with gastrointestinal and renal toxicity. NSAIDs decrease prostaglandin production and inhibit the enzyme cyclooxygenase which leads to formation of prostaglandins from arachidonic acid.¹¹⁻¹⁴ While NSAIDs inhibit prostaglandins that promote inflammation, they may also inhibit prostaglandins which maintain normal function. These anti-prostaglandin effects may result in clinically significant disease in patients with underlying or pre-existing disease more often than in healthy patients.^{12,13} NSAID therapy could therefore reveal the presence of disease which has been previously undiagnosed due to the absence of clinical signs. Patients with underlying renal disease for example, may experience exacerbation or deterioration of their renal disease while on NSAID therapy.¹¹⁻¹⁴ The use of large volumes of fluid during surgery should be considered to reduce the risk of renal complications when using NSAIDs perioperatively.

Carprofen is an NSAID and, with others in that class, adverse reactions may occur with its use. The most frequently reported effects have been gastrointestinal signs. Events involving suspected renal, hematologic, neurologic, dermatologic, and hepatic effects have also been reported. Patients at greatest risk for renal failure include those that are dehydrated, debilitated, or receiving diuretic therapy, or those with renal, cardiovascular, and/or hepatic dysfunction. Since many NSAIDs possess the potential to induce gastrointestinal ulceration, concurrent use of Rimadyl with other anti-inflammatory drugs, such as corticosteroids and NSAIDs, should be avoided or very closely monitored. Although the drug class has been associated with renal toxicity and gastrointestinal ulceration, Rimadyl treatment did not produce these effects in well-controlled safety studies of up to ten times the dose in dogs.

All dogs should undergo a thorough history and physical examination before initiation of NSAID therapy. Appropriate laboratory tests to establish hematological and serum biochemical baseline data prior to, and periodically during, administration of any NSAID should be considered in some patients. Dogs receiving Rimadyl should be observed for signs of drug intolerance, such as inappetence, vomiting, diarrhea, melena, polyuria/polydipsia, anemia, jaundice, lethargy, ataxia, seizure, or behavioral changes. Stop administration of Rimadyl immediately if decreased appetite, vomiting, lethargy, diarrhea or other suspected adverse reactions occur, and seek the advice of a veterinarian (see ADVERSE REACTIONS). Susceptibility to drug-associated adverse effects varies with the individual patient.

Recognition of possible drug-related clinical signs followed by cessation of drug therapy, and by supportive therapy if appropriate, will improve patient recovery. The side effects of this drug class, in rare situations, may be serious, and if corrective action is not taken may result in hospitalization or even fatal outcomes.

Rimadyl is not recommended for use in dogs with bleeding disorders (e.g., Von Willebrand's disease), as safety has not been established in dogs with these disorders. The safe use of Rimadyl in animals less than 1 year of age, pregnant or lactating dogs, and in dogs receiving other drugs in drug interaction studies has not been established. Studies to determine the activity of Rimadyl when administered concomitantly with other protein-bound or similarly metabolized drugs have not been conducted. Drug compatibility should be monitored closely in patients requiring additional therapy. Such drugs commonly used include cardiac, anticonvulsant and behavioral medications. It has been suggested that treatment with carprofen may reduce the level of inhalant anesthetics needed.¹⁵ If additional pain medication is warranted after administration of the total daily dose of Rimadyl, alternative analgesia should be considered. The use of another NSAID is not recommended.

Due to the palatable nature of Rimadyl chewable tablets, store out of reach of dogs in a secured location. Severe adverse reactions may occur if large quantities of tablets are ingested.

Do not use in cats.

Information for Dog Owners: Rimadyl, like other drugs of its class, is not free from adverse reactions. Owners should be advised of the potential for adverse reactions and be informed of the clinical signs associated with drug intolerance. Adverse reactions may include decreased appetite, vomiting, diarrhea, dark or tarry stools, increased water consumption, increased urination, pale gums due to anemia, yellowing of the skin and eyes, and/or fever. In addition to the above, the following may occur without warning and in rare situations result in death (see ADVERSE REACTIONS). Discontinue Rimadyl therapy and contact your veterinarian immediately if signs of intolerance are observed. The vast majority of patients with drug related adverse reactions have recovered when the signs are recognized, the drug is withdrawn, and veterinary care, if appropriate, is initiated. Owners should be advised of the importance of periodic follow up for all dogs during administration of any NSAID.

WARNINGS: Keep out of reach of children.

ADVERSE REACTIONS: During investigational studies in unanesthetized dogs for the caplet formulation with twice daily administration of 2.2 mg/kg, no clinically significant adverse reactions were reported in clinical field studies or during field studies (n=237) which were similar for carprofen caplet- and placebo-treated dogs. Incidences of the following were observed in both groups: vomiting (4%), diarrhea (4%), changes in appetite (3%), lethargy (1.4%), behavioral changes (1%), and constipation (0.3%). The product vehicle served as control.

There were no serious adverse events reported during clinical field studies of osteoarthritis with once daily oral administration of 4.4 mg/kg. The following categories of abnormal health observations were reported. The product vehicle served as control.

Percentage of Dogs with Abnormal Health Observations Reported in Clinical Field Study (4.4 mg/kg once daily)

| Observation* | Rimadyl (n=129) | Placebo (n=132) |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| Inappetence | 1.6 | 1.5 |
| Vomiting | 3.1 | 3.8 |
| Diarrhea/Soft stool | 3.1 | 4.5 |
| Behavior change | 0.8 | 0.8 |
| Dermatitis | 0.8 | 0.8 |
| PU/PD | 0.8 | — |
| SAP increase | 7.8 | 8.3 |
| ALT increase | 5.4 | 4.5 |
| AST increase | 2.3 | 0.8 |
| BUN increase | 3.1 | 1.5 |
| Bilirubinuria | 16.3 | 12.1 |
| Ketonuria | 14.7 | 9.1 |

Clinical pathology parameters listed represent reports of increases from pre-treatment values; use of clinical judgement is necessary to determine clinical relevance.

During investigational studies of the chewable tablet formulation, gastrointestinal signs were observed in some dogs. These signs included vomiting and soft stools.

Post-Approval Experience:

Although all adverse reactions are not reported, the following adverse reactions are based on voluntary post-approval adverse drug experience reporting to the Center for Veterinary Medicine in the United States. The categories of adverse reactions are listed in decreasing order of frequency by body system.

Gastrointestinal: Vomiting, diarrhea, constipation, inappetence, melena, hematemesis, gastrointestinal ulceration, gastrointestinal bleeding, pancreatitis.

Hepatic: Inappetence, vomiting, jaundice, acute hepatic toxicity, hepatic enzyme elevation, abnormal liver function test(s), hyperbilirubinemia, bilirubinuria, hypoalbuminemia. Approximately one-fourth of hepatic reports were in Labrador Retrievers.

Neurologic: Ataxia, paresis, paralysis, seizures, vestibular signs, disorientation.

Urinary: Hematuria, polyuria, polydipsia, urinary incontinence, urinary tract infection, azotemia, acute renal failure, tubular abnormalities including acute tubular necrosis, renal tubular acidosis, glucosuria.

Behavioral: Sedation, lethargy, hyperactivity, restlessness, aggressiveness.

Hematologic: Immune-mediated hemolytic anemia, immune-mediated thrombocytopenia, blood loss, anemia, epistaxis.

Dermatologic: Pruritus, increased shedding, alopecia, pyotraumatic moist dermatitis (hot spots), necrotizing panniculitis/vasculitis, ventral ecchymosis.

Immunologic or hypersensitivity: Facial swelling, hives, erythema.

In rare situations, death has been associated with some of the adverse reactions listed above.

STORAGE: Store at a temperature between 15 and 30°C.

HOW SUPPLIED: Rimadyl chewable tablets are scored, and contain 25 mg, 75 mg, or 100 mg of carprofen per tablet. Each tablet size is packaged in bottles containing 7, 60 or 180 tablets.

REFERENCES:

- Baruth H, et al: In Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, Vol. II, Newer Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, Rainsford KD, ed. CRC Press, Boca Raton, pp. 33-47, 1986.
- Vane JR, Botting RM: Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 25:102, pp. 9-14, 1996.
- Grossman CJ, Wiseman J, Lucas FS, et al: Inhibition of constitutive and inducible cyclooxygenase activity by platelets and mononuclear cells by NSAIDs and Cox-2 inhibitors. *Inflammation Research* 44:253-257, 1995.
- Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB: Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 59:11, pp. 1441-1445, November 1998.
- Couppens JL, et al: Non-steroidal anti-inflammatory agents inhibit the synthesis of IgM rheumatoid factor in vitro. *Lancet* 1:528, 1982.
- Couppens JL, et al: Endogenous prostaglandin E2 enhances polyclonal immunoglobulin production by ionically inhibiting T suppressor cell activity. *Cell Immunol* 70:41, 1982.
- Schleimer RP, et al: The effects of prostaglandin synthesis inhibition on the immune response. *Immunopharmacology* 3:205, 1981.
- Leung KH, et al: Modulation of the development of cell mediated immunity: possible roles of the products of cyclo-oxygenase and lipoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. *Int J Immunopharmacology* 4:195, 1982.
- Veit BC: Immunoregulatory activity of culture-induced suppressor macrophages. *Cell Immunol* 72:14, 1982.
- Schmitz M, et al: Biopharmaceutical evaluation of carprofen following single intravenous, oral, and rectal doses in dogs. *Biopharm Drug Dispos* 11(7): 585-94, 1990.
- Kel A, AM: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 20, March 1990.
- Binns SH: Pathogenesis and pathophysiology of isooxalic acid in cases of acute renal failure. *Compend for Cont Ed* 16:1, January 1994.
- Boote DM: Prostaglandins: Physiology and clinical implications. *Compend for Cont Ed* 6:11, November 1984.
- Rubin SI: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and the kidney. *JAVMA* 188:9, May 1986.
- Ko CH, Lange DN, Mandsager RE, et al: Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *JAVMA* 217:1025-1028, 2000.

Zoetis® and Rimadyl are registered trademarks of Zoetis or its licensors.

zoetis

Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M1

8501-11-3
30331500



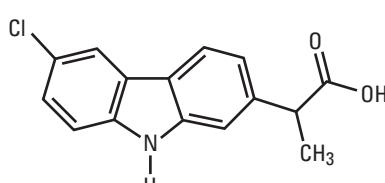
NO
COPYDIN 02246556
DIN 02246557
DIN 02246558**RIMADYL^{MD}***comprimés à croquer de carprofène*

Usage vétérinaire seulement

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Pour administration orale chez les chiens seulement

DESCRIPTION : Le carprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) appartenant à la classe des acides propioniques, qui inclut notamment l'ibuprofène, le naproxen et le ketoprofène. Le nom chimique de carprofène, un carbazole de substitution, est (\pm)-6-chloro- α -méthylcarbazole-2-acide acétique, et sa structure chimique est la suivante :



Le carprofène est un composé cristallin blanc, dont la formule empirique est C₁₅H₁₂NO₂Cl. Son poids moléculaire est 273.72. Il est facilement soluble dans l'éthanol, mais presque insoluble dans l'eau à 25 °C.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Le carprofène est une substance anti-inflammatoire non stéroïdienne et non narcotique qui démontre des propriétés analgésiques et antipyétiques caractéristiques, presque équivalentes à celles exercées par l'indométhacine dans des études sur les modèles animaux¹.

On croit que le mode d'action du carprofène, comme celui d'autres AINS, est lié à l'inhibition de l'activité de la cyclo-oxygénase (COX). Deux cyclo-oxygénases uniques ont été décrites chez les mammifères². La cyclo-oxygénase constitutive, la COX-1, prend part à la synthèse des prostaglandines nécessaires aux fonctions gastro-intestinales et rénale normales. La cyclo-oxygénase inducible, la COX-2, est à l'origine des prostaglandines qui sont essentiellement des inflammations. L'inhibition de la COX-2 entraîne une diminution de l'activité rénale et rénale, tandis que l'inhibition de la COX-2 entraîne une activité anti-inflammatoire. La spécificité d'un AINS pour la COX-2 par rapport à la COX-1 peut varier d'une espèce à l'autre³. Dans une culture de cellules d'origine canine obtenue *in vitro*, le carprofène a affiché une sélectivité d'inhibition pour la COX-2 par rapport à la COX-1⁴. La pertinence clinique de ces données n'a pas été démontrée.

Il a également été démontré que le carprofène inhibe la production de plusieurs prostaglandines dans deux systèmes cellulaires inflammatoires : les leucocytes neutrophiles de rats (PMN) et les cellules synoviennes rhumatoïdiennes, indiquant une inhibition des réactions inflammatoires aiguës (système PMN) et chroniques (système cellulaire synovial)⁵.

Plusieurs études ont démontré que le carprofène exerce des effets modulateurs sur les réponses immunitaires humorale et cellulaire⁶⁻⁹. Des données indiquent également que le carprofène inhibe la production du facteur d'activation des ostéoclastes, des PGE₁ et PGE₂ par ses effets inhibiteurs de la biosynthèse des prostaglandines.

Comparativement à l'administration intraveineuse, le carprofène administré par voie orale est rapidement et presque totalement absorbé (bioavailability supérieure à 90%)¹⁰. Les pics de concentration plasmatique sont atteints en 1 à 2 heures après l'administration orale de 1,5 et 25 mg/kg chez les chiens. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du carprofène est d'environ 8 heures après l'administration orale de doses simples variant de 1 à 35 mg/kg de poids corporel. Après l'administration d'un embol intraveineux de 100 mg, la demi-vie d'élimination moyenne a été d'environ 11,6 heures chez le chien. Carprofène est fixé à plus de 99 % par la protéine plasmatique et ne présente qu'un très faible volume de distribution.

Chez le chien, le carprofène est principalement éliminé par biotransformation dans le foie. Les métabolites (le glucuronidé estérifié du carprofène et les glucuronidés éthers de deux métabolites phénoliques, le 7-hydroxy carprofène et le 8-hydroxy carprofène) sont ensuite rapidement excrétés dans les fèces (70 à 80 %) et l'urine (10 à 20 %). Le médicament emprunte en partie le cycle entérohépatique.

INDICATIONS : Rimadyl est indiqué pour le soulagement de la douleur et de l'inflammation chez les chiens. Rimadyl s'est avéré efficace chez les chiens pour le soulagement des signes cliniques associés à l'arthrose ainsi que pour la maîtrise de la douleur postopératoire suivant une chirurgie orthopédique ou de tissus mous.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : L'arthrose : 4,4 mg de carprofène par kg de poids corporel, administrée par voie orale, une fois par jour ou en doses divisées de 2,2 mg/kg deux fois par jour.

Pour la maîtrise de la douleur postopératoire : La dose orale recommandée chez les chiens est de 4,4 mg de carprofène par kg de poids corporel, administrée par voie orale, une fois par jour.

Les comprimés sont sécables et la posologie devrait être calculée par demi-comprimés. Les comprimés peuvent être divisés en deux en plaçant le comprimé sur une surface dure et en appuyant sur chaque côté de l'enfantille. Puisque les comprimés à croquer Rimadyl sont agréables au goût et consommés volontairement par la plupart des chiens, la dose peut-être donnée dans la main ou placée sur la nourriture.

Les propriétés devraient être averties si leur chien a reçu une injection de carprofène, et informées des risques de réactions indésirables et des signes cliniques associés à l'intolérance aux AINS. Il faut toujours fournir une fiche d'information au client lorsque le traitement est prescrit.

PALATABILITÉ : Une étude contrôlée de palatabilité a démontré que les comprimés à croquer Rimadyl étaient facilement acceptés et consommés dès qu'offert, par la majorité des chiens.

INNOCUITÉ : Des études en laboratoire chez les chiens non anesthésiés et des essais cliniques ont démontré que Rimadyl est bien toléré par les chiens après l'administration orale.

Dans le cadre d'études d'innocuité chez des animaux cibles, Rimadyl a été administré à des chiens à raison de 1, 3 et 5 fois la dose recommandée pendant 42 jours consécutifs sans provoquer de réactions indésirables significatives. L'albumine sérique chez une seule chienne recevant 5 fois la dose recommandée a chuté à 2,1 g/dL après 2 semaines de traitement, a remonté à sa valeur initiale d'avant traitement (2,6 g/dL) après 4 semaines de traitement et a été mesurée à 2,3 g/dL à la fin de l'étude, soit après 6 semaines de traitement. Ces modifications étaient dans le cadre des sortes normières et n'ont pas été observées chez un chien (1 incident) traité avec la dose recommandée et chez un chien (2 incidents) traité avec une dose 3 fois supérieure à la recommandation. Des rougeurs au niveau de la muqueuse colique ont été observées chez un mâle qui a reçu 3 fois la dose recommandée.

Dans les 8 chiens qui ont reçu 10 fois la dose recommandée (22 mg/kg, deux fois par jour) pendant 14 jours, ont présenté une hypobrominémie. La concentration moyenne d'albumine chez les chiens recevant cette dose était inférieure (2,38 g/dL) à celle de 2 groupes témoins placebo (2,88 g/dL et 2,93 g/dL, respectivement). Trois incidents de selles noircâtres ou sanguinolentes ont été observés chez un chien. À l'examen macroscopique, 5 des 8 chiens ont présenté des zones de rougeurs au niveau de la muqueuse du duodénum. L'examen histologique de ces zones n'a permis de déceler aucun signe d'ulcération, mais a révélé une congestion minime du chorion de la muqueuse chez 2 des 5 chiens.

Dans le cadre de deux autres études d'innocuité, d'une durée de 13 et 52 semaines, des chiens ont reçu jusqu'à 25,1 mg de carprofène/kg/jour (5,7 fois la dose quotidienne totale recommandée). Dans les deux cas, le médicament a été clairement bien toléré par tous les animaux. Aucune modification prononcée ni altération histologique n'a été observée chez les animaux traités. Dans les deux études, les chiens qui ont reçu les plus fortes doses ont enregistré des augmentations moyennes de concentration de L-alanine aminotransférase (ALT) sérique d'environ 20 U.

Dans l'étude de 52 semaines, des modifications dermatologiques mineures ont été observées chez les chiens de chaque groupe de traitement, mais pas chez les sujets témoins. Ces modifications ont été décrites comme de légères rougeurs ou rashes et diagnostiquées comme dermatites non spécifiques. Il est possible que ces lésions mineures aient été reliées au traitement, mais aucune relation dose-effet n'a été observée.

Des études cliniques sur le terrain ont été réalisées avec 549 chiens de diverses races, qui ont reçu la dose recommandée pendant 14 jours. D'un point de vue clinique, le médicament a été bien toléré et l'incidence des réactions indésirables cliniques chez les animaux traités avec Rimadyl n'a pas été supérieure à celle observée chez les animaux qui ont reçu le placebo (le placebo était constitué d'ingrédients inactifs contenus dans Rimadyl). Chez les chiens traités avec Rimadyl et chez ceux recevant le placebo, les valeurs moyennes d'ALT sérique post-traitement ont été, respectivement, de 11 et de 10 U, ce qui montre que les valeurs d'avant traitement. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Pourtant, la ALT sérique post-traitement a été de 4,4 U/mg chez les valeurs moyennes d'ALT sérique post-traitement chez les chiens traités avec Rimadyl et chez ceux recevant le placebo. Les modifications de constantes biologiques (données hématologiques et chimiques) n'ont pas été considérées significatives d'un point de vue clinique, ni n'ont été décrites comme des réactions indésirables. La cure de 2,2 mg/kg deux fois par jour a été répétée au besoin à intervalles de 2 semaines chez 244 chiens, pour une durée variable allant jusqu'à 5 ans dans certains cas. Des études cliniques ont été réalisées sur le terrain avec 297 chiens appartenant à différentes races ayant à subir une intervention chirurgicale orthopédique ou des tissus mous. Les chiens ont reçu 4,4 mg de Rimadyl par kg, environ 2 fois par jour, pendant 2 semaines (chirurgie orthopédique) et 1 fois par jour, pendant 2 semaines (chirurgie des tissus mous) ou 3 jours (chirurgie orthopédique). Rimadyl a été bien toléré par tous les chiens traités avec Rimadyl et chez ceux appartenant à des anesthésiques. Les signes anormaux observés chez les animaux traités avec Rimadyl et chez ceux qui ont reçu le placebo ont été peu nombreux et pratiquement identiques quant au type et à la gravité (voir la rubrique «Réactions indésirables»). Les vomissements sont le signe anormal le plus souvent observé, et la fréquence d'observation a été à peu près la même chez les animaux traités avec Rimadyl et chez les sujets témoins. Les variations enregistrées des indices clinico-pathologiques des fonctions hépatopéritoïque, rénale, hépatique et de coagulation n'étaient pas significatives d'un point de vue clinique. Les valeurs moyennes d'ALT sérique post-traitement ont été de 7,3 UI et 2,5 UI inférieures aux valeurs avant traitement, respectivement chez les chiens traités avec Rimadyl et chez les sujets recevant le placebo. Les valeurs moyennes d'AST post-traitement ont été de 3,1 UI de moins chez les chiens traités avec Rimadyl et 0,2 UI de plus chez les chiens traités avec le placebo.

CONTRE-INDICATIONS : Rimadyl ne devrait pas être utilisé chez les chiens qui présentent des antécédents d'hypersensibilité au carprofène.

PRÉCAUTIONS : Les médicaments appartenant à la classe des AINS inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peuvent être associés à des toxicités gastro-intestinales et rénales. Les AINS diminuent la production de prostaglandines et inhibent l'enzyme cyclo-oxygénase ce qui entraîne la formation de prostaglandines issues de l'acide arachidonique¹¹⁻¹⁴. Bien que les AINS inhibent surtout les prostaglandines qui activent l'inflammation, ils peuvent également inhibiter les prostaglandines qui maintiennent les fonctions normales. Ces effets anti-prostaglandines peuvent se traduire par une maladie clinique, et ce plus souvent chez les patients atteints d'une maladie sous-jacente préexistante que chez les sujets sains¹¹⁻¹⁴. Par conséquent, le traitement aux AINS peut révéler la présence d'une maladie non diagnostiquée en raison de l'absence de signe clinique. Ainsi, pendant

un traitement de AINS, les patients atteints d'une maladie rénale sous-jacente, par exemple, peuvent subir une exacerbation ou une décompensation de leur condition¹¹⁻¹⁴. Dans les cas de traitement AINS en période périopératoire, l'utilisation d'une solution parentérale pendant la chirurgie devrait être considérée, afin de réduire les risques de complications rénales.

Le carprofène est un AINS et, comme pour d'autres produits appartenant à cette classe, son utilisation peut entraîner des réactions indésirables. Les effets indésirables peuvent varier en fonction des signes neurologiques, dermatologiques et hépatiques suggérés ou rapportés. Les patients les plus sujets à une toxicité rénale sont ceux qui sont déshydratés, ceux qui reçoivent un traitement diurétique concomitant et ceux atteints d'un dérangement rénal, cardio-vasculaire et/ou hépatique. Puisque de nombreux AINS peuvent provoquer une ulcération gastro-intestinale, l'utilisation concomitante de Rimadyl et d'autres anti-inflammatoires, tels que corticostéroïdes et AINS, devrait être évitée ou supervisée de très près. Bien que cette classe médicamenteuse ait été associée à une toxicité rénale et à une ulcération gastro-intestinale, le traitement de Rimadyl n'a provoqué aucun de ces effets dans le cadre d'études d'innocuité en milieu bien contrôlé portant sur des chiens ayant reçu jusqu'à dix fois la dose.

Avant d'administrer un AINS à un chien quel qu'il soit, il est recommandé d'évaluer ses antécédents et de procéder à un examen complet. Chez certains patients, des épreuves biologiques visant à stabiliser les valeurs hématologiques et biologiques initiales de base devraient être considérées avant le début du traitement et périodiquement pendant le traitement. Les chiens traités avec Rimadyl devraient être placés sous observation afin de détecter tout signe d'intolérance au médicament, tel qu'anorexie, vomissement, diarrhée, constipation, perte d'appétit, perte de poids, ictere, jaunissement, stagnation urinaire ou modifications du comportement. Ces modifications incluent l'administration de Rimadyl si le chien présente une baisse d'appétit, des vomissements, de la lassitude, de la diarrhée ou toute autre réaction indésirable présumée, et consulter un médecin vétérinaire (voir la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES). La sensibilité aux effets indésirables associés au médicament varie d'un individu à l'autre. L'identification des signes cliniques possiblement reliés à la prise de médicament, suivie de l'interruption du traitement et de l'application d'un traitement de soutien, si indiqué, faciliteront le rétablissement du patient. Les effets secondaires provoqués par les médicaments de cette classe peuvent, dans de rares cas, être graves et, si aucun mesure corrective n'est mise en œuvre, peuvent entraîner une hospitalisation ou, même, une issue fatale.

Rimadyl n'est pas recommandé chez les chiens souffrant de troubles hémorragiques (e.g., maladie de von Willebrand), puisque l'innocuité n'a pas été établie chez les chiens atteints de ces troubles. L'innocuité de Rimadyl chez les animaux âgés de moins de 6 semaines, les chiennes en gestation, les sujets de reproduction et les chiennes en lactation n'a pas été établie. Aucuns étude permettant de déterminer l'activité de Rimadyl lorsque administré avec d'autres médicaments à lien protéinique ou d'interagir avec d'autres médicaments n'a été effectuée. Les interactions entre Rimadyl et d'autres médicaments additionnels devraient faire l'objet d'une étroite surveillance pour déceler tout problème éventuel de pharmacocompatibilité, notamment avec les médicaments les plus souvent utilisés, comme les médicaments pour le cœur, les anticonvulsivants et les modificateurs du comportement. Des travaux laissent entrevoir la possibilité que le traitement au carprofène réduise la concentration nécessaire d'anesthésique pour inhalation¹⁵. Si un traitement additionnel contre la douleur s'avère nécessaire après l'administration de la dose quotidienne totale de Rimadyl, un autre traitement analgésique devrait être envisagé. Il n'est pas recommandé d'utiliser un autre AINS.

Due à l'appétence des comprimés à croquer Rimadyl, garder hors d'atteinte des chiens, dans un endroit sûr et sec. L'ingestion d'une grande quantité de comprimés peut produire de sérieuses réactions indésirables.

Ne pas utiliser chez les chats.

Renseignements destinés aux propriétaires de chiens : Rimadyl, comme d'autres médicaments appartenant à la même classe, peut causer des réactions indésirables. Les propriétaires de chiens devraient être avertis des risques de réaction indésirable et informés des signes cliniques associés à une intolérance à ce médicament. Les réactions indésirables possibles sont les suivantes: diminution de l'appétit, vomissements, diarrhée, selles noires ou poisseuses, augmentation de la consommation d'eau, augmentation de la miction, gencives blanches (anémie), jaunissement des gencives, de la peau ou de la sclère (ictère), lassitude, incoordination, crise épileptique ou modifications du comportement. De graves réactions indésirables associées à cette classe médicamenteuse peuvent survenir sans avertissement et, dans de rares cas, entraîner la mort (voir la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Dans le cadre d'études d'expérimentation, chez les chiens non anesthésiés, pour la formulation du caplet, portant sur l'administration de 2,2 mg/kg deux fois par jour, aucune réaction indésirable d'importance clinique n'a été signalée. Certaines signes cliniques similaires pour les chiens traités avec le caplet de carprofène et ceux traités avec le placebo (témoins) ont été observés durant les études sur le terrain (n=297). Les manifestations suivantes ont été observées dans les deux groupes : vomissements (incidence de 4 %), diarrhée (4 %), modifications de l'appétit (3 %), ictère (14 %), modifications comportementales (1 %) et constipation (0,3 %). L'incident du produit a servi de placebo.

Aucune réaction indésirable grave n'a été rapportée au cours des études cliniques de l'ostéoarthrite sur le terrain portant sur l'administration orale de 4,4 mg/kg une fois par jour. Les catégories suivantes de signes anormaux ont été signalées. L'incident du produit a servi de placebo.

Pourcentage de chiens présentant des signes anormaux signalés dans les études cliniques sur le terrain (4,4 mg/kg une fois par jour)

| Observation | Rimadyl (n=129) | Placebo (n=132) |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Anorexie | 1,6 | 1,5 |
| Vomissements | 3,1 | 3,8 |
| Diarrhée/selles molles | 3,1 | 4,5 |
| Changement comportemental | 0,8 | 0,8 |
| Dermatique | 0,8 | 0,8 |
| PU/PD | 0,8 | — |
| Augmentation des PAS (phosphatasées alcalines) | 7,8 | 8,3 |
| Augmentation de l'ALT | 5,4 | 4,5 |
| Augmentation de l'AST | 2,3 | 0,8 |
| Augmentation de l'azote uréique sanguin | 3,1 | 1,5 |
| Bilirubinurie | 16,3 | 12,1 |
| Cétoneurie | 14,7 | 9,1 |

Les paramètres de pathologie clinique énumérés représentent des rapports d'augmentation comparativement aux valeurs énervées avant le traitement; le jugement clinique permettra d'en apprécier la pertinence clinique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Dans le cadre d'études d'expérimentation, chez les chiens traités avec le comprimé à croquer, des signes gastro-intestinaux ont été observés chez quelques chiens. Ces signes comprennent des vomissements et des selles molles.

Expérience depuis l'approbation : Bien que les réactions indésirables ne soient pas toutes signalées, les réactions indésirables suivantes sont basées sur la déclaration volontaire des effets indésirables du médicament depuis sa commercialisation au Center for

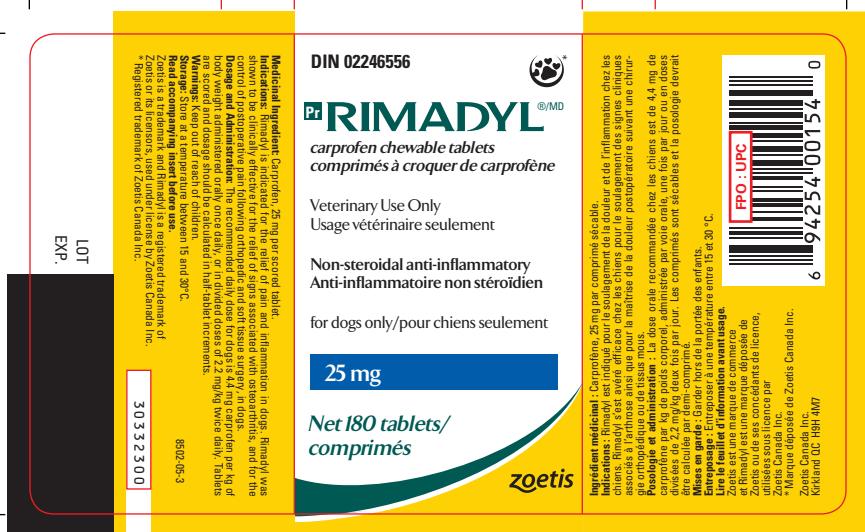
Zoetis version date: March 30, 2023



Time/Date: 30332900.indd 1 7/11/14 2:11 PM

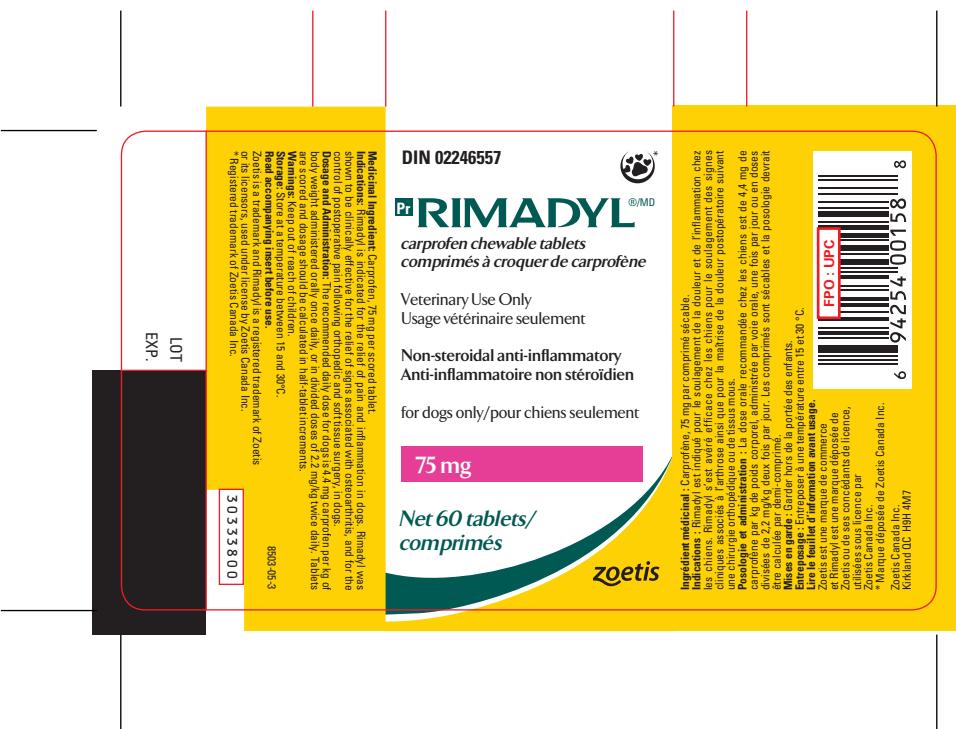
| zoetis | Project No. | Artwork Number | Description | | Country |
|------------------|----------------------------------------|----------------|---------------|---------------------|----------------------------------------|
| | 12921 | 30332900 | Rimadyl | | Canada |
| | Dimensions | | Drawing No. | SKU No. | Item |
| | 3.75" x 1.25" | | DWG-101701-00 | 8501013 | Label |
| Additional Info: | Colors: | Black | PMS 116 | PMS 330 | <input type="checkbox"/> EDITOR'S COPY |
| | | | | PMS 286 | GS: DATE: |
| | | | Dieline | | |
| Mgr GS GA | J. Rustad C. Teachout A. Russell | Rev 1 | GA | PR CHANGES OK | GS / ART REV (LCA) CHANGES OK |
| | | | | | GS / ART REV (FA) CHANGES OK |

Zoetis version date: March 30, 2023



Time/Date: 30332300.indd 1 7/14/14 8:38 AM

| zoetis | Project No. | Artwork Number | Description | Country | |
|--------------------------------------------------|--------------|------------------|--------------------|------------|-----------------------------------------------------|
| | 12921 | 30332300 | Rimadyl | Canada | |
| | Dimensions | | Drawing No. | SKU No. | Item |
| | 4.25" x 2.5" | | DWG-101704-00 | 8502013 | Label |
| Additional Info: | Colors: | Black PMS 116 | PMS 330 PMS 286 | Dieline | <input type="checkbox"/> EDITOR'S COPY GS: DATE: |
| Mgr J. Rustad GS C. Teachout GA A. Russell | Rev 1 | GA | PR | CHANGES OK | GS / ART REV (LCA) CHANGES OK |
| | | | | | GS / ART REV (FA) CHANGES OK |



Time/Date: 30333800.indd 1 7/14/14 8:37 AM

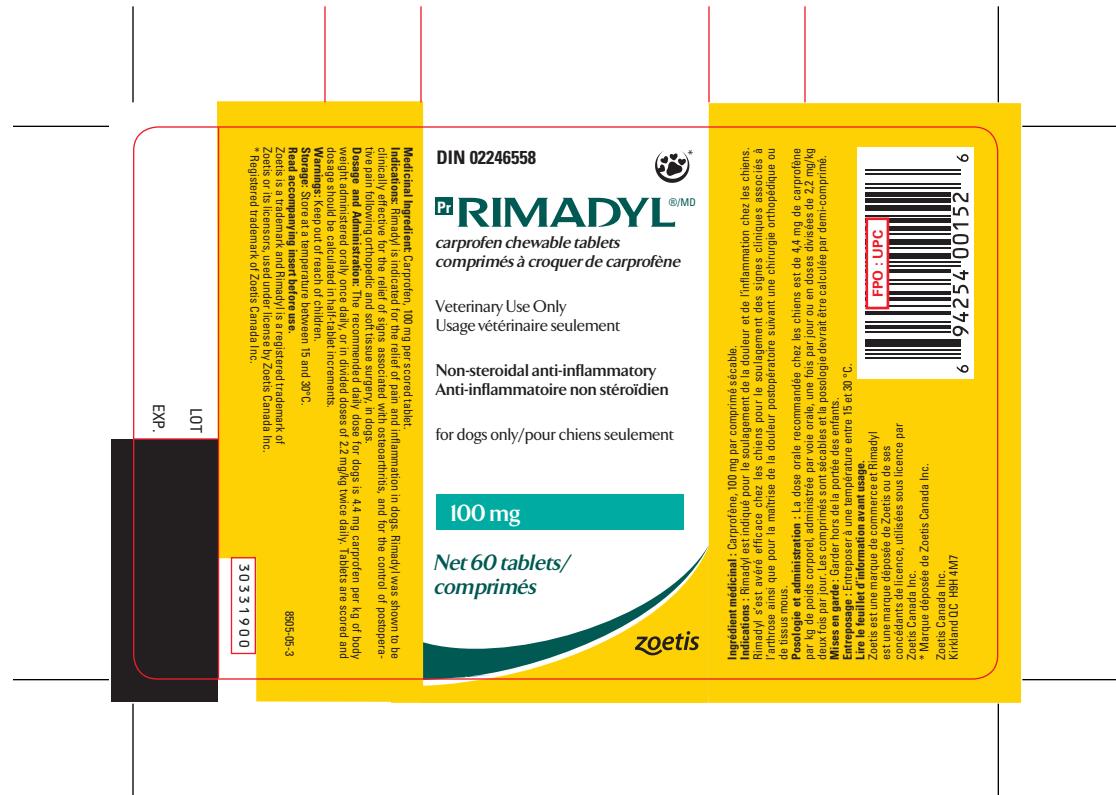
| zoetis | Project No. | Artwork Number | Description | Country |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------|
| | 12921 | 30333800 | Rimadyl | Canada |
| | Dimensions | Drawing No. | SKU No. | Item |
| | 4.25" x 2.5" | DWG-101704-00 | 8503013 | Label |
| Additional Info: | Colors: Black PMS 116 PMS 330 Rhodamine Red Dieline | | <input checked="" type="checkbox"/> EDITOR'S COPY GS: DATE: | |
| Mgr J. Rustad GS C. Teachout GA A. Russell | Rev 1 GA | PR CHANGES OK GS / ART REV (LCA) | CHANGES OK GS / ART REV (FA) | |



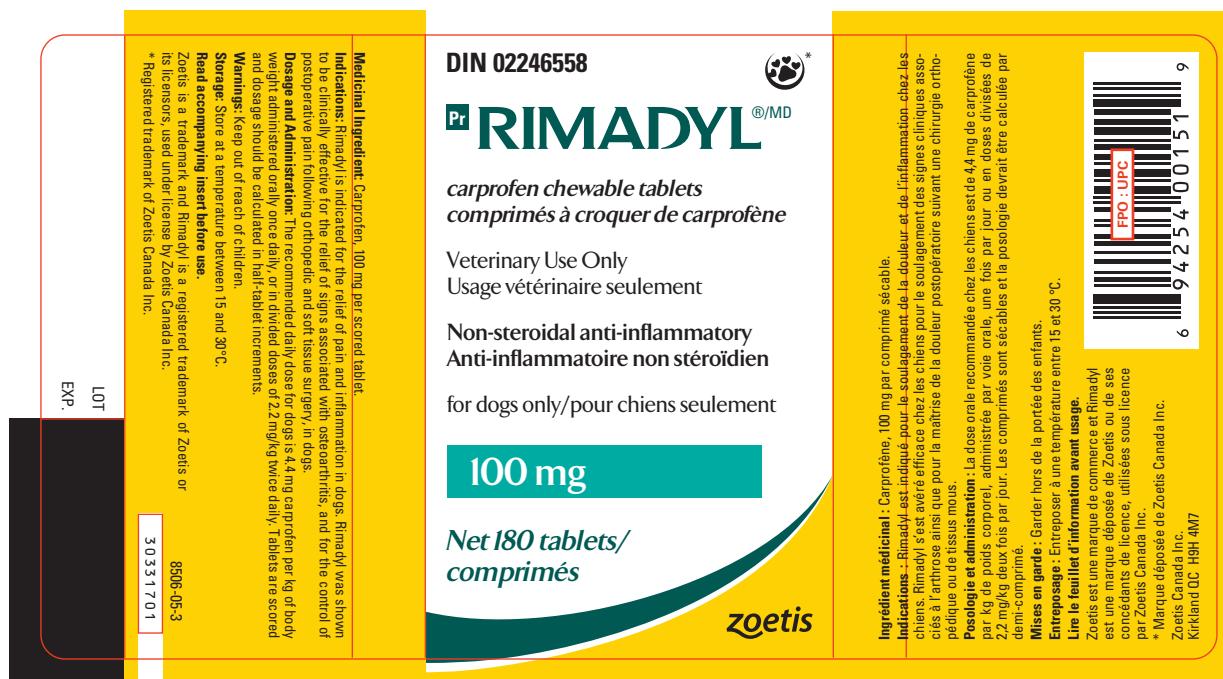
Time/Date: 30333600.indd 1 7/14/14 8:39 AM

| Project No. | | Artwork Number | | Description | | Country | |
|------------------|----------------------------------------|----------------|-------|---------------|---------------|--------------------|------------------------------------|
| 12921 | | 30333600 | | Rimadyl | | Canada | |
| Dimensions | | | | Drawing No. | SKU No. | Item | |
| 6.125" x 3.25" | | | | DWG-101707-00 | 8504013 | Label | |
| Additional Info: | | Colors: | Black | PMS 116 | PMS 330 | Rhodamine Red | Dieline |
| Mgr GS GA | J. Rustad C. Teachout A. Russell | Rev 1 | GA | PR | CHANGES OK | GS / ART REV (LCA) | GS / ART REV (FA) CHANGES OK |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Zoetis version date: March 30, 2023



Time/Date: 30331900.indd 1 7/11/14 2:26 PM



Ingredient médicinal : Carprofène, 100 mg par comprimé sécable.

Indications : Rimadyl est indiqué pour le soulagement de la douleur et de l'inflammation chez les chiens. Rimadyl s'est avéré efficace chez les chiens pour le soulagement des signes cliniques associés à l'arthrose ou de tissus mous.

Posologie et administration : La dose orale recommandée chez les chiens est de 4.4 mg de carprofène par kg de poids corporel administrée par voie orale une fois par jour ou en doses divisées de 2.2 mg/kg deux fois par jour. Les comprimés sont sécables et la posologie devrait être calculée par demi-comprimé.

Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants.

Entreposage : Entreposer à une température entre 15 et 30 °C.

Lire le feuillet d'information avant usage.

Zoetis est une marque de commerce et Rimadyl est une marque déposée de Zoetis ou de ses concessionnaires de licence, utilisée sous licence par Zoetis Canada Inc.

* Marque déposée de Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9J 4M7

FPO : UPC

Barcode:

9 4254 00151 9

Time/Date: 30331701.indd 1 2/10/15 3:05 PM

| zoetis | Project No. | Artwork Number | Description | Country |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| | 13376 | 30331701 | Rimadyl | Canada |
| | Dimensions | Drawing No. | SKU No. | Item |
| | 6.125" x 3.25" | DWG-101707-00 | 8506013 | Label |
| Additional Info: | Colors: Black PMS 116 PMS 330 PMS 3275 Dieline | | <input type="checkbox"/> EDITOR'S COPY GS: DATE: | |
| Mgr J. Rustad GS C. Teachout GA S. Lewis | Rev 1 | GA PR CHANGES OK | GS / ART REV (LCA) CHANGES OK | GS / ART REV (FA) CHANGES OK |

Client Information Sheet for Rimadyl® (carprofen)

*Review this information with your veterinarian each time your dog receives **Rimadyl injectable solution** or **Rimadyl chewable tablets**. This sheet is provided as a summary and does not take the place of instructions from your veterinarian.*

What is Rimadyl®?

Rimadyl contains the active ingredient carprofen which is a member of the class of drugs known as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS). This class of drug is used for relief of pain and inflammation.

What should I discuss with my veterinarian before using Rimadyl?

Talk to your veterinarian about your dog's health, past and present, including:

- **General health** – Rimadyl should only be given to healthy dogs.
- **Changes in behavior or health**, including weight loss, if any.
- **Allergies**, past or present, including food, flea or skin allergies, if any.
- **Past problems with or reactions to vaccines or medications**, if any.
- **Current medications and supplements**, including those you can get without a prescription, if any.

What side effects could occur from use of NSAIDs?

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) provide important benefits. However, serious but rare side effects have been reported in dogs taking drugs in this class. The most common NSAID-related side effects include decreased appetite, vomiting, diarrhea, dark or tarry stools, increased water consumption, increased urination, pale gums due to anemia, yellowing of gums, skin or white of the eye due to jaundice, lethargy, incoordination, convulsions, or behavioral changes. Serious adverse reactions associated with this drug class can occur without warning and in rare situations result in death.

It is important to contact your veterinarian if you observe *any* signs of illness or intolerance in your dog. Severe reactions require emergency treatment by your veterinarian. Watch your dog for the following possible signs:

- **Change in your dog's appetite.**
- **Vomiting and/or diarrhea**, either with or without blood.
- **Yellowing of the gums, skin or white of the eyes.**
- **Change in drinking or urinating habits.**
- **Convulsions.**
- **Behavioral changes.**

Most reactions occur within the first few days of receiving Rimadyl however, some adverse effects may only appear after prolonged treatment.

IF YOU NOTICE ANY SIGNS OF ILLNESS, OR ANYTHING OUT OF THE ORDINARY AFTER YOUR DOG RECEIVES RIMADYL, it is important to STOP THERAPY and TO CONTACT YOUR VETERINARIAN IMMEDIATELY. If you have additional questions about possible side effects, talk to your veterinarian.

Veterinarian: Please place contact information here.

Distributed by:
Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

Zoetis® and Rimadyl are registered trademarks of Zoetis or its licensors. ©2023 Zoetis Services, LLC. All rights reserved.