zoetis

DIN 02255693

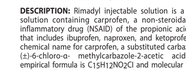
RIMADYL®

carprofen injectable solution

Veterinary Use Only

Non-steroidal anti-inflammatory
For subcutaneous use in dogs only.

DESCRIPTION: Rimadyl injectable solution is a sterile solution containing carprofen, 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 (±)-6-chloro-α- methylcarbazole-2-acetic acid. The empirical formula is $C_{15}H_{12}NO_2Cl$ and molecular weight 273.72. The chemical structure of carprofen is:



Each mL of Rimadyl injectable solution contains 50.0 mg of carprofen as the medicinal ingredient and 10.0 mg of benzyl alcohol as the preservative.

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 have been described in mammals.[2] The constitutive cyclooxygenase, 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.[6-9] 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. Rimadyl is more than 99% bound to plasma protein and exhibits a very small volume of distribution. Comparison of subcutaneous and oral administration of a single dose of 25 mg in beagle dogs demonstrated similar bioavailability with respect to total drug exposure (area under the curve).
Comparative pharmacokinetic studies in beagle dogs revealed that the subcutaneous administration of Rimadyl results in a slower rate of drug absorption (lower peak concentration) as compared to the oral administration of Rimadyl in a caplet formulation. Carprofen is eliminated in the dog primarily by biotransformation in the liver followed by renal excretion of the resulting metabolites (the ester glucuronide of carprofen and the other 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 injectable solution is indicated for the control of postoperative pain associated with soft tissue and orthopedic surgeries in dogs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: The recommended dosage for subcutaneous administration to dogs is 4.4 mg carprofen per kg body weight (1.0 mL/11.4 kg) once daily. Administer approximately 2 hours prior to surgery and once daily thereafter, as needed, for a maximum of 3 consecutive days postoperatively. If necessary, treatment may be continued with orally administered Rimadyl chewable tablets at a dose of 4.4 mg/kg once daily, or 2.2 mg/kg twice daily.

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. Owners should be advised of the importance of periodic follow up for all dogs during administration of any NSAID.

SAFETY: Laboratory studies in unanesthetized dogs and clinical field trials have demonstrated that Rimadyl is well tolerated in dogs after oral and subcutaneous administration. In target animal safety studies, Rimadyl was administered orally 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 2.1g/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 orally. 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 dose showed an increase in serum L-alanine 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 oral 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 pre-study and post-treatment 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 orally 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 other laboratory analyses (hematology and clinical chemistry) were not considered clinically significant nor reported as adverse reactions. The 2.2 mg/kg twice daily dose of oral therapy was repeated as needed at 2 week intervals in 244 dogs, some for as long as 5 years.
An injection site tolerization study demonstrated that Rimadyl injectable solution is clinically well tolerated. Clinical studies on the use of Rimadyl injectable solution were conducted on 331 dogs undergoing orthopedic or soft tissue surgery. Dogs were administered 4.4 mg/kg of Rimadyl subcutaneously two hours prior to surgery and once daily thereafter, as needed, for up to 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 observations in Rimadyl- and placebo-treated animals were approximately equal and few in number (see Adverse Reactions). The most frequent 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 8.4 IU and 7.0 IU less than pre-treatment values for dogs receiving Rimadyl and placebo, respectively. The mean post-treatment AST values were 1.5 IU and 0.7 IU greater for dogs receiving Rimadyl and placebo, respectively.
Swelling and warmth were associated with the injection site after subcutaneous administration of Rimadyl injectable solution. These findings were not clinically significant. Long term use of the injectable has not been studied.

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

CAUTIONS: As a class, cyclo-oxygenase inhibitory NSAIDs may be associated with gastrointestinal and renal toxicity. NSAIDs decrease prostaglandin production and inhibit the enzyme cyclo-oxygenase which leads to formation of prostaglandins from arachidonic acid.[11-14] When NSAIDs inhibit prostaglandins that promote inflammation, they may also inhibit prostaglandins which maintain normal homeostatic function. These anti-prostaglandin side-effects may result in clinically significant disease in patients with underlying or pre-existing disease more often than in healthy patients. 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 decompensation of their renal disease while on NSAID therapy.[11-14]
Carprofen is an NSAID and, as with others in that class, side effects 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 toxicity are those that are dehydrated, on concomitant diuretic therapy, or those with renal, cardiovascular, and/or hepatic dysfunction. Since many NSAIDs possess the potential to induce gastrointestinal ulceration, concomitant 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, anorexia, 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 use of Rimadyl in dogs of this class, in rare situations, may be serious, and if corrective action is not taken may result in hospitalization or even fatal outcomes. The safe use of Rimadyl in animal less than 6 weeks of age, pregnant dogs, dogs used for breeding purposes or in lactating bitches has not been established. Studies to determine the safety of Rimadyl when administered concomitantly with other protein-bound drugs have not been conducted. Drug compatibility should be monitored closely in patients receiving additional therapy. 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. It has been suggested that treatment with carprofen may reduce the delay of anesthetic recovery.[15] It is suggested to use different sites for additional injections. 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.
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 gums, skin or white of the eye due to jaundice, lethargy, incoordination, seizure, or behavioral changes. **Serious adverse reactions associated with this drug class can 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 for a caplet formulation with twice daily administration of 2.2 mg/kg, no clinically significant adverse reactions were reported. Some clinical signs were observed during field studies (n=297) 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%).
There were no serious adverse events reported during clinical field studies with once daily oral administration of 4.4 mg/kg. The following categories of adverse events/ 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)
Inappetance	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; the use of clinical judgment is necessary to determine clinical relevance (refers also to table below).
During investigational studies for the chewable tablet formulation, gastrointestinal signs were observed in some dogs. These signs included vomiting and soft stools.
There were no serious adverse events reported during clinical field studies for the injectable formulation. 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 Studies with the Injectable Formulation

Observation*	Rimadyl (n=168)	Placebo (n=163)
Vomiting	10.1	9.2
Diarrhea/soft stool	2.4	3.7
Dermatitis	0.6	1.2
Dysrhythmia	0.6	0.6
Swelling	0	1.2
Dehiscense	1.2	0
WBC increase	13.7	6.7

* A single dog may have experienced more than one occurrence of an event.

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 (for both oral and injectable formulations). The categories of adverse reactions are listed in decreasing order of frequency by body system. Gastrointestinal: *Vomiting, diarrhea, constipation, inappetance, melena, hematemesis, gastrointestinal ulceration, gastrointestinal bleeding, pancreatitis.* Hepatic: *Inappetence, vomiting, jaundice, acute hepatic toxicity, hepatic enzyme elevation, abnormal liver function test(s), hepatic necrosis, 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 under refrigeration between 2 and 8°C. Once breached, product may be stored at temperatures up to 25°C for 28 days.

PRESENTATION: Rimadyl injectable solution is supplied in 20 mL amber glass sterile multi-dose vials.

REFERENCES:

1. *Baruth H, et al: In Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, Vol. II, Newer Anti-Inflammatory Drugs, Rainsford KD, ed. CRC Press, Boca Raton, pp. 33-47, 1986.*
2. *Vane JR, Botting RM: Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. Scand J Rheumatol 25:102, pp. 9-21.*
3. *Grossman CJ, Wiseman J, Lucas FS, et al: Inhibition of constitutive and inducible cyclooxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDs and COX-2 inhibitors. Inflammation Research 44:253- 257, 1995.*
4. *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. 1441-1446, November 1998.*
5. *Ceuppens JL, et al: Non-steroidal anti-inflammatory agents inhibit the synthesis of IgM rheumatoid factor in vitro. Lancet 1:528, 1982.*
6. *Ceuppens JL, et al: Endogenous prostaglandin E2 enhances polyclonal immunoglobulin production by ionically inhibiting T suppressor cell activity. Cell Immunol 70:41, 1982.*
7. *Schleimer RP, et al: The effects of prostaglandin synthesis inhibition on the immune response. Immunopharmacology 3:205, 1981.*
8. *Leung KH, et al: Modulation of the development of cell mediated immunity by possible roles of the products of cyclo-oxygenase and lipoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. Int J Immunopharmacology 4:195, 1982.*
9. *Veit BC: Immunoregulatory activity of culture-induced suppressor macrophages. Cell Immunol 72:14, 1982.*
10. *Schmitt M, et al: Biopharmaceutical evaluation of carprofen following single intravenous, oral, and rectal doses in dogs. Biopharm Drug Dispos 11(7): 585-94, 1990.*
11. *Kore AM: Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice 20, March 1990.*
12. *Binns SH: Pathogenesis and pathophysiology of ischemic injury in cases of acute renal failure. Compend for Cont Ed 16:1, January 1994.*
13. *Boothe DM: Prostaglandins: Physiology and clinical implications. Compend for Cont Ed 6:11, November 1984.*
14. *Rubin SI: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and the kidney. JAVMA 188:9, May 1986.*
15. *Ko CH, Lange DN, Mandsager RE, et al: Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveola concentration of isoflurane in dogs. JAVMA 217:1025-1028, 2000.*

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

Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

10023017-11-0

Zoetis version date: March 30, 2023

zoetis

DIN 02255693

Pr RIMADYL[MD]

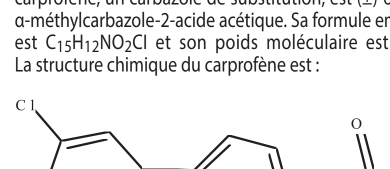
solution injectable de carprofène

Usage vétérinaire seulement

anti-inflammatoire non stéroïdien

Pour administration sous-cutanée chez les chiens seulement

DESCRIPTION : La solution injectable Rimadyl est une solution stérile contenant du carprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) appartenant à la classe des acides propioniques, qui inclut notamment l'ibuprofène, le naproxen et le kétoprofène. Le nom chimique du carprofène, un carbazole de substitution, est (±)-6-chloro-α-méthylcarbazole-2-acide acétique. Sa formule empirique est $C_{15}H_{12}NO_2Cl$ et son poids moléculaire est 273,72. La structure chimique du carprofène est :



Chaque mL de solution injectable Rimadyl contient 50,0 mg de carprofène comme ingrédient médicinal et 10,0 mg d'alcool benzylique comme agent de conservation.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Le carprofène est une substance anti-inflammatoire non stéroïdienne et non narcotique qui démontre des propriétés analgésiques et antipyrétiques caractéristiques, presque équivalentes à celles exercées par l'indométhacine dans des études sur les modèles animaux[1].

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 mammifères[2]. La cyclo-oxygénase constitutive, la COX-1, prend part à la synthèse des prostaglandines nécessaires aux fonctions gastro-intestinale et rénale normales. La cyclo-oxygénase inductible, la COX-2, est à l'origine des prostaglandines qui interviennent dans l'inflammation. L'inhibition de la COX-1 serait liée à une toxicité gastro-intestinale 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'autre[3]. 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-1[4]. 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 synoviales rhumatoïdes humaines, indiquant une inhibition des réactions inflammatoires aiguës (système PMN) et chroniques (système cellulaire synovial)[1].

Plusieurs études ont démontré que le carprofène exerce des effets modulateurs sur les réponses immunitaires humorale et cellulaire[5-9]. Des données indiquent également que le carprofène inhibe la production du facteur d'activation des ostéoclastes, des PGE_1 et PGE_2 par ses effets inhibiteurs de la biosynthèse des prostaglandines[1].

Comparativement à l'administration intraveineuse, le carprofène administré par voie orale est rapidement et presque totalement absorbé (biodisponibilité supérieure à 90 %)[10]. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints en 1 à 3 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 11,7 heures chez le chien. Rimadyl est fixé à plus de 99 % par la protéine plasmatique et ne présente qu'un très faible volume de distribution.

Une comparaison d'administration orale et sous-cutanée d'une seule dose de 25 mg chez des chiens beagles a démontré une biodisponibilité semblable par rapport à la dose totale administrée (surface sous la courbe). Des études comparatives de pharmacocinétique chez des chiens beagles ont révélé que le médicament est absorbé moins rapidement (pics de concentration moins élevés) avec l'administration sous-cutanée de Rimadyl qu'avec l'administration orale de Rimadyl sous forme de caplets.

Chez le chien, le carprofène est principalement éliminé par biotransformation dans le foie. Les métabolites (le glycuroconjugué estérifié du carprofène et les glycuroconjugués éthérés 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 : La solution injectable Rimadyl est indiquée pour le soulagement de la douleur postopératoire associée aux interventions chirurgicales orthopédiques et dans les tissus mous chez les chiens.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : La dose recommandée pour l'administration sous-cutanée chez les chiens est de 4,4 mg de carprofène par kg de poids corporel (1,0 mL/11,4 kg), une fois par jour. Administrer environ deux heures avant la chirurgie, puis une fois par jour, au besoin, pendant un maximum de trois jours consécutifs après l'intervention. Si nécessaire, le traitement peut être continué oralement avec les comprimés à croquer Rimadyl, à une dose de 4,4 mg/kg une fois par jour ou 2,2 mg/kg deux fois par jour.

Les propriétaires devraient être avertis si leur chien a reçu une injection de carprofène, et informés 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. Les propriétaires des chiens qui reçoivent un AINS devraient être informés de l'importance de procéder à des examens périodiques durant le traitement.

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

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. Au cours de la même période d'étude, des selles noirâtres ou sanguinolentes ont 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.

Deux des 8 chiens qui ont reçu 10 fois la dose recommandée (22 mg/kg, deux fois par jour) pendant 14 jours ont présenté une hypoalbuminémie. La concentration moyenne d'albumine chez les chiens recevant cette dose était inférieure (2,38 g/dL) à celles de 2 groupes témoins placebos (2,88 g/dL et 2,93 g/dL, respectivement). Trois incidents de selles noirâtres 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 cliniquement 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 UI.

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 rashs 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 UI de plus et 9 UI de moins que les valeurs d'avant traitement. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Pour les animaux recevant 4,4 mg/kg une fois par jour, les valeurs moyennes d'ALT sérique post-traitement ont été, respectivement, 5 UI de plus et 1 UI de moins que les valeurs d'avant 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.

Une étude de tolérance au point d'injection a démontré que la solution injectable Rimadyl est cliniquement bien tolérée.

Des études cliniques sur l'utilisation de la solution injectable Rimadyl ont été effectuées chez 331 chiens subissant une chirurgie orthopédique ou dans les tissus mous. Les chiens ont reçu 4,4 mg de Rimadyl/kg par voie sous-cutanée deux heures avant la chirurgie, puis une fois par jour, au besoin pendant deux jours (chirurgie dans les tissus mous) ou trois jours (chirurgie orthopédique). Rimadyl a été bien toléré lorsque utilisé en combinaison avec divers médicaments associés à l'anesthésie. Le type et la gravité des signes anormaux observés chez les animaux traités avec Rimadyl ont été à peu près équivalents à ceux notés chez les sujets recevant le placebo et leur nombre a été peu élevé (voir la rubrique *Réactions indésirables*). Le signe anormal le plus souvent observé a été les vomissements et a été observé à la même fréquence environ chez les animaux traités avec Rimadyl que chez les sujets recevant le placebo. Aucune variation d'importance clinique n'a été notée au niveau des indices clinico-pathologiques pour les fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique et pour le temps de coagulation. Les valeurs moyennes d'ALT sérique après traitement étaient de 8,4 UI et 7,0 UI inférieures aux valeurs avant traitement, pour les chiens recevant Rimadyl et le placebo, respectivement. Les valeurs moyennes d'AST après traitement étaient de 1,5 UI et 7,0 UI supérieures à celles des chiens recevant Rimadyl et le placebo, respectivement.

De l'enflure et une sensation de chaleur ont été associées au site d'injection après l'administration sous-cutanée de la solution injectable Rimadyl. Ces observations n'ont pas été considérées significatives d'un point de vue clinique. Les effets de l'utilisation prolongée de la solution injectable n'ont pas été étudiés.

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-intestinale et rénale. Les AINS diminuent la production de prostaglandines et inhibent l'enzyme cyclo-oxygénase ce qui entraîne la formation de prostaglandines issues de l'acide arachidonique[11-14]. Lorsque les AINS inhibent les prostaglandines qui activent l'inflammation, ils peuvent également inhiber les prostaglandines qui maintiennent la fonction homéostatique normale. Ces effets anti-prostaglandines peuvent se traduire par une maladie clinique, et ce plus souvent chez les patients atteints d'une maladie sous-jacente ou préexistante que chez les sujets sains. 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 condition[11-14].

Le carprofène est un AINS et, comme pour d'autres produits appartenant à cette classe, son utilisation peut entraîner des réactions indésirables. Les effets les plus souvent observés sont des signes de désordres gastro-intestinaux. Des incidents impliquant des effets rénaux, hématologiques, neurologiques, dermatologiques et hépatiques soupçonnés ont aussi été 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 dérèglement 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 établir les valeurs hématologiques et biologiques sériques 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, vomissements, diarrhée, méléna, polyurie/polydipsie, anémie, ictère, léthargie, ataxie, convulsions ou modifications du comportement. **Cesser immédiatement l'administration de Rimadyl si le chien présente une baisse d'appétit, des vomissements, de la léthargie, 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 aucune mesure correctrice n'est mise en œuvre, peuvent entraîner une hospitalisation ou, même, une issue fatale.

L'innocuité de Rimadyl chez les animaux âgés de moins de six semaines, chez les chiennes en gestation ou en lactation, de même que chez les sujets destinés à la reproduction n'a pas été établie.

Aucune étude permettant de déterminer l'activité de Rimadyl, lorsque administré simultanément à d'autres médicaments liés aux protéines, n'a été effectuée. Les patients qui requièrent des traitements additionnels doivent être placés sous observation afin de détecter toute interaction médicamenteuse.

Puisque l'innocuité de Rimadyl n'a pas été établie chez les chiens souffrant d'une maladie hémorragique (p. ex., maladie de von Willebrand), l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée dans de tels cas.

Il se pourrait que le traitement avec le carprofène réduise la concentration d'agent anesthésique par inhalation nécessaire[15]. On recommande d'utiliser différents sites pour les injections additionnelles.

Si une analgésie supplémentaire s'avère nécessaire après l'administration de la dose quotidienne totale de Rimadyl, envisager un traitement analgésique différent. L'utilisation d'un autre AINS n'est pas recommandée.

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 réactions indésirables 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 noirâtres 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), léthargie, incoordination, convulsions 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).**

Il faut interrompre le traitement avec Rimadyl et communiquer immédiatement avec un médecin vétérinaire si des signes d'intolérance sont observés. La vaste majorité des patients qui ont présenté des réactions indésirables associées au médicament se sont rétablis lorsque les signes ont été reconnus, que le traitement a été interrompu et que des soins vétérinaires ont été administrés, si nécessaire. Les propriétaires de chiens devraient être informés de l'importance de procéder à des examens périodiques pour tous les chiens pendant un traitement avec un AINS.

MISES EN GARDE : Garder hors de la portée des enfants.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Dans le cadre d'études d'expérimentation, pour une formulation en caplets, portant sur l'administration de 2,2 mg/kg deux fois par jour, aucune réaction indésirable d'importance clinique n'a été signalée. Certains 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 %), léthargie (1,4 %), modifications comportementales (1 %) et constipation (0,3 %).

Aucune réaction indésirable grave n'a été rapportée au cours des études cliniques 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'excipient 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
Dermatite	0,8	0,8
PU/PD	0,8	-
Augmentation des PAS (phosphatases 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
Cétonurie	14,7	9,1

Les paramètres de pathologie clinique énumérés représentent des rapports d'augmentation comparativement aux valeurs enregistrées avant le traitement; le jugement clinique permettra d'en apprécier la pertinence clinique (consulter aussi le tableau ci-dessous).

Dans le cadre d'études d'expérimentation pour la formulation du comprimé à croquer, des signes de désordres gastro-intestinaux, dont des vomissements et des selles molles, ont été observés chez certains chiens.

Aucune réaction indésirable grave n'a été rapportée au cours des études cliniques sur le terrain portant sur la formulation injectable. Les catégories suivantes de signes anormaux ont été signalées. L'excipient du produit a servi de placebo.

Pourcentage de chiens présentant des signes anormaux signalés dans les études cliniques sur le terrain avec la formulation injectable

Observation*	Rimadyl (n=168)	Placebo (n=163)
Vomissements	10,1	9,2
Diarrhée/selles molles	2,4	3,7
Dermatite	0,6	1,2
Dysrythmie	0,6	0,6
Enflure	0	1,2
Déhiscence	1,2	0
Hausse globules blancs	13,7	6,7

* Il est possible qu'un chien ait présenté un même signe à plus d'une reprise.

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 Veterinary Medicine des États-Unis. Les catégories de réactions indésirables sont énumérées en ordre décroissant de fréquence, par système.

Gastro-intestinales : *Vomissements, diarrhée, constipation, anorexie, méléna, hématémèse, ulcération gastro-intestinale, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite.*

Hépatiques : *Anorexie, vomissements, ictère, toxicité hépatique aiguë, augmentation des enzymes hépatiques, résultats anormaux d'épreuve(s) de fonction hépatique, hyperbilirubinémie, hyperbilirubinurie, hypoalbuminémie. Environ un quart des désordres hépatiques ont été observés chez des Labradors retrievers.*

Neurologiques : *Ataxie, parésie, paralysie, crises épileptiques, signes vestibulaires, désorientation.*

Urinaires : *Hématurie, polyurie, polydipsie, incontinence urinaire, infection des voies urinaires, azotémie, insuffisance rénale aiguë, anomalies tubulaires incluant néphrite tubulaire aiguë, acidose tubulaire rénale, glycosurie.*

Comportementales : *Sédation, léthargie, hyperactivité, agitation, agressivité.*

Hématologiques : *Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie immunitaire, anémie secondaire aux saignements, épistaxis.*

Dermatologiques : *Prurit, perte de poils plus marquée, alopécie, dermatite pyotraumatique ("hot spots"), panniculite/vasculite nécrosante, ecchymose ventrale.*

Immunologiques ou d'hypersensibilité : *OEdème facial, urticaire, érythème.*

Dans de rares cas, la mort a été associée à certaines des réactions indésirables indiquées ci-dessus.

ENTREPOSAGE : Entreposer sous réfrigération entre 2 et 8 °C. Après ouverture, le flacon peut être entreposé à une température inférieure à 25 °C jusqu'à 28 jours.

PRÉSENTATION : La solution injectable Rimadyl est présentée en flacons de verre ambré stériles multidoses de 20 mL.

RÉFÉRENCES : Voir le dépliant en anglais.

Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

10023017-11-0

40037282

Zoetis version date: March 30, 2023

zoetis	Artwork Center: LLN	AWC Representative	Plant Name / Code
		Morgane Dupuis	OLOT / ES03

QN / Project No.	FG Material No.	New Material No.	Description
200011770	10023017	4 0 0 3 7 2 8 5	BOX Rimadyl Inj. 20ml
DIR No. / Version No.		**Old Material No.**	**Countries**
514195		NA	CA

TM / Dieline / Drawing	Dimensions (mm)	Colors
FC337	38 x 38 x 70	BLACK · PMS 330 C · PMS 116C · UN-VARNISHED

Additional Info.	Datamatrix Check		Barcode Check
Transfer to Olot	40037285	NA	694254001601
	NA	NA	

GTIN	Date & Version No.	Font Size	Klep / Control Lines
N A	08/04/2022 - V2	5,5 pt	**1x4** => 13mm / **2x5** => 60mm

Zoetis version date: March 30, 2023

zoetis	Artwork Center: LLN	AWC Representative	Plant Name / Code
		Morgane Dupuis	OLOT / ES03

QN / Project No.	FG Material No.	New Material No.	Description
200011770	10023017	4003728 3	LABEL Rimadyl Inj. 20ml
DIR No. / Version No.		**Old Material No.**	**Countries**
514194		NA	CA

TM / Dieline / Drawing	Dimensions (mm)	Colors
FE058	30 x 80	BLACK · PMS 330 C · PMS 116C

Additional Info.	Datamatrix Check		Barcode Check
Transfer to Olot	40037283	NA	NA
	NA	NA	

GTIN	Date & Version No.	Font Size	Klep / Control Lines
NA	08/04/2022 - V2	3,7 pt	NA

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