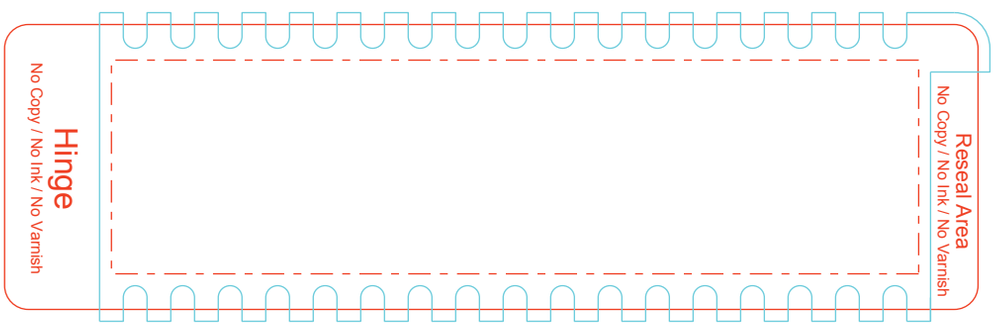




Medicinal Ingredient: oclacitinib (as oclacitinib maleate) 16 mg per chewable tablet.

Indications: For the control of pruritus associated with allergic dermatitis and for the control of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.

Dosage and Administration: Administer tablets orally at 0.4 to 0.6 mg/kg body weight twice daily for up to 14 days. Then administer once daily for maintenance therapy.

Storage: 15 to 25°C, with excursions permitted up to 40°C.

Refer to Package Insert for complete product information.

Ingrédient médicinal : Oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib); 16 mg par comprimé à croquer.

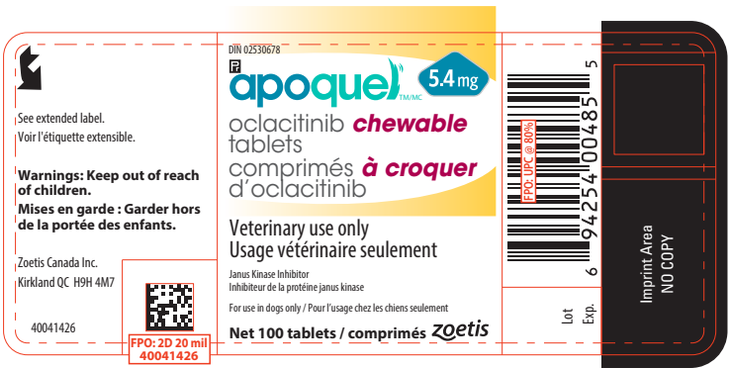
Indications : Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et pour le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens âgés de 12 mois ou plus.

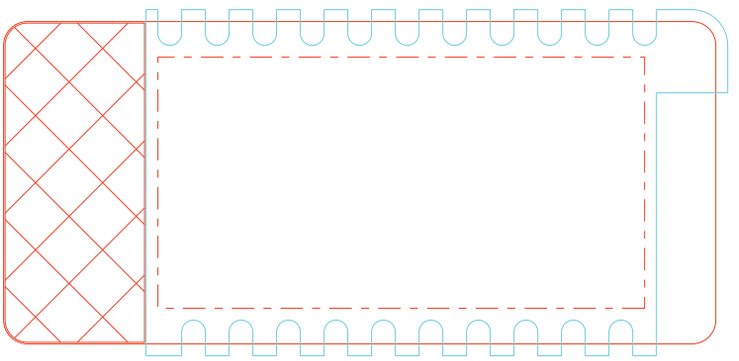
Posologie et administration: Administrer, par voie orale, une dose de 0,4 à 0,6 mg/kg de poids corporel, deux fois par jour pendant un maximum de 14 jours. Administrer ensuite une fois par jour pour le traitement d'entretien.

Entreposage : Entre 15 et 25 °C, avec des écarts acceptables jusqu'à 40 °C.

Voir la notice pour les informations complètes du produit.

Hinge
No Copy / No Ink / No Varnish





Medicinal Ingredient: oclacitinib (as oclacitinib maleate) 5.4 mg per chewable tablet.

Indications: For the control of pruritus associated with allergic dermatitis and for the control of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.

Dosage and Administration: Administer tablets orally at 0.4 to 0.6 mg/kg body weight twice daily for up to 14 days. Then administer once daily for maintenance therapy.

Storage: 15 to 25°C, with excursions permitted up to 40°C.

Refer to Package Insert for complete product information.

Ingrédient médicinal : Oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib); 5,4 mg par comprimé à croquer.

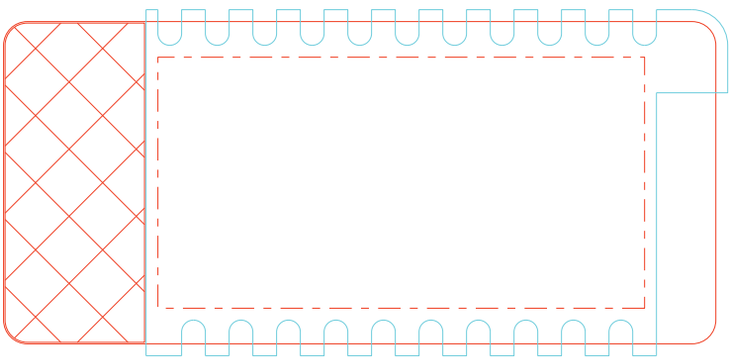
Indications : Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et pour le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens âgés de 12 mois ou plus.

Posologie et administration: Administrer, par voie orale, une dose de 0,4 à 0,6 mg/kg de poids corporel, deux fois par jour pendant un maximum de 14 jours. Administrer ensuite une fois par jour pour le traitement d'entretien.

Entreposage : Entre 15 et 25 °C, avec des écarts acceptables jusqu'à 40 °C.

Voir la notice pour les informations complètes du produit.





Medicinal Ingredient: oclacitinib (as oclacitinib maleate) 3.6 mg per chewable tablet.

Indications: For the control of pruritus associated with allergic dermatitis and for the control of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.

Dosage and Administration: Administer tablets orally at 0.4 to 0.6 mg/kg body weight twice daily for up to 14 days. Then administer once daily for maintenance therapy.

Storage: 15 to 25°C, with excursions permitted up to 40°C.

Refer to Package Insert for complete product information.

Ingrédient médicinal : Oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib); 3,6 mg par comprimé à croquer.

Indications : Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et pour le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens âgés de 12 mois ou plus.

Posologie et administration: Administrer, par voie orale, une dose de 0,4 à 0,6 mg/kg de poids corporel, deux fois par jour pendant un maximum de 14 jours. Administrer ensuite une fois par jour pour le traitement d'entretien.

Entreposage : Entre 15 et 25 °C, avec des écarts acceptables jusqu'à 40 °C.

Voir la notice pour les informations complètes du produit.

Package Insert (applicable to all strengths and formats)

DIN 02530651
DIN 02530678
DIN 02530686

apoquel™

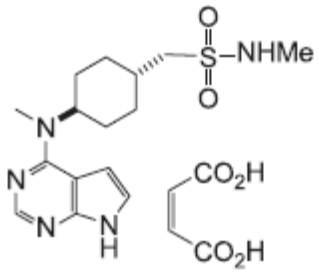
3.6 mg 5.4 mg 16 mg

oclacitinib chewable tablets

Veterinary use only

Janus Kinase Inhibitor for dogs

Description: The active ingredient in APOQUEL™ chewable tablets is oclacitinib (as oclacitinib maleate), a synthetic Janus Kinase inhibitor. The chemical name of oclacitinib is N-methyl[trans-4-(methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) cyclohexyl]methanesulfonamide (2Z)-2-butenedioate.
The chemical structure of oclacitinib maleate is:



Indications: For the control of pruritus associated with allergic dermatitis and for the control of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.

Dosage and Administration: The dose of APOQUEL chewable tablets is 0.4 mg/kg to 0.6 mg oclacitinib/kg body weight, administered orally, twice daily for up to 14 days, and then administered once daily for maintenance therapy. APOQUEL chewable tablets are palatable and readily consumed by the majority of dogs (see EFFICACY). APOQUEL chewable tablets may be administered by hand, in a bowl, with or without food.

Dosing Chart

Dog body weight (kg)	3.6 mg chewable tablets	5.4 mg chewable tablets	16 mg chewable tablets
3 – 4.4	0.5		
4.5 – 5.9		0.5	
6 – 8.9	1		

9 – 13.4		1	
13.5 – 19.9			0.5
20 – 26.9		2	
27 – 39.9			1
40 – 54.9			1.5
55 – 80			2

Contraindications:
APOQUEL chewable tablets should not be given to dogs with known or suspected allergy or intolerance to oclacitinib maleate or any other components of this product.
APOQUEL chewable tablets are not for use in dogs less than 12 months of age (see ANIMAL SAFETY).
APOQUEL chewable tablets are not for use in dogs with serious infections, evidence of immune suppression or evidence of malignant neoplasia.
APOQUEL chewable tablets are not for use in breeding dogs, pregnant or lactating bitches.

Cautions:
The safe use of oclacitinib has not been evaluated in dogs less than 3 kg (6.6 lbs) body weight.
The use of oclacitinib has not been evaluated in combination with glucocorticoids, cyclosporine, or other immunosuppressive agents.
APOQUEL chewable tablets modulate the immune system. Active infections should have resolved before starting therapy with oclacitinib.
APOQUEL chewable tablets may increase susceptibility to infection and development or exacerbation of neoplastic conditions (see ADVERSE REACTIONS). Therefore, dogs receiving APOQUEL chewable tablets should be monitored for signs of infection, including demodicosis, and neoplasia.
Consider the risks and benefits of treatment with APOQUEL chewable tablets prior to initiating therapy in dogs with a history of neoplasia.
Given the potential for effects on certain clinical pathology parameters, periodic monitoring with complete blood counts and serum biochemistry is recommended when dogs are on treatment long-term.

Warnings: Keep out of reach of children. Wash hands immediately after handling the chewable tablets. In case of accidental ingestion, seek medical attention immediately and show the package leaflet to the physician.

Adverse Reactions:
Although all adverse reactions are not reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality.

Adverse events are listed, in decreasing order of frequency:
Lack of efficacy, lethargy, vomiting, elevated liver enzymes, diarrhea, benign and malignant or unclassified neoplasms, including dermal masses (*e.g.* papillomas and histiocytomas), lymphoma and other neoplasia, anorexia, death (including euthanasia), anemia, and convulsion.

FIELD STUDY DATA

Control of Pruritus Associated with Allergic Dermatitis
In a masked field study to assess the efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus associated with allergic dermatitis in dogs, 216 dogs treated with oclacitinib and 220 dogs treated with placebo (vehicle control) were evaluated for safety. During the 30-day study, there were no fatalities and no adverse reactions requiring hospital care. Adverse reactions reported (and percent of dogs affected) are found in Table 1.

Table 1: Adverse reactions observed in pruritus study up to day 7

	Oclacitinib (n=216)	Placebo (n=220)
Diarrhea	2.3%	0.9%
Vomiting	2.3%	1.8%
Anorexia	1.4%	0%
New cutaneous or subcutaneous lumps	1.0%	0%
Lethargy	1.8%	1.4%
Polydipsia	1.4%	0%

In most of these cases, signs spontaneously resolved with continued dosing.

Five dogs in the oclacitinib group were withdrawn from the study because of: darkening areas of skin and fur (1 dog); diarrhea (1 dog); fever, lethargy and cystitis (1 dog); an inflamed footpad and vomiting (1 dog); and diarrhea, vomiting, and lethargy (1 dog).

Dogs in the oclacitinib group had a slight decrease in mean white blood cell counts (neutrophil, eosinophil, and monocyte counts) that remained within the normal reference range. Mean lymphocyte count for dogs in the oclacitinib group increased at Day 7 but returned to pre-treatment levels by study end without a break in APOQUEL administration. Serum cholesterol increased in 25% of dogs in the oclacitinib group, but mean cholesterol remained within the reference range.

Control of Atopic Dermatitis
In a masked field study to assess the efficacy and safety of oclacitinib for the control of atopic dermatitis in dogs, 152 dogs treated with oclacitinib and 147 dogs treated with placebo (vehicle control) were evaluated for safety. The majority of dogs in the placebo group withdrew from the 112-day study by Day 16. Adverse reactions reported (and percent of dogs affected) are found in Table 2.

Table 2: Adverse reactions observed in atopic dermatitis study up to day 16

	Oclacitinib (n=152)	Placebo (n=147)
Diarrhea	4.6%	3.4%
Vomiting	3.9%	4.1%
Anorexia	2.6%	0%
New cutaneous or subcutaneous lumps	2.6%	2.7%
Lethargy	2.0%	1.4%
Polydipsia	0.7%	1.4%

In most cases, diarrhea, vomiting, anorexia, and lethargy spontaneously resolved with continued dosing.

Dogs on oclacitinib had decreased leukocytes (neutrophil, eosinophil, and monocyte counts) and serum globulin, and increased cholesterol and lipase compared to the placebo group, but group means remained within the normal range. Mean lymphocyte counts were transiently increased at Day 14 in the oclacitinib group.

Dogs that withdrew from the masked field study could enter an unmasked study where all dogs received oclacitinib. Between the masked and unmasked study, 283 dogs received at least one dose of oclacitinib. Of these 283 dogs, two dogs were withdrawn from study due to suspected treatment-related adverse reactions: one dog that had an intense flare-up of dermatitis and severe secondary pyoderma after 19 days of oclacitinib administration, and one dog that developed generalized demodicosis after 28 days of oclacitinib administration. Two other dogs on oclacitinib were withdrawn from study due to suspected or confirmed malignant neoplasia and subsequently euthanized, including one dog that developed signs associated with a heart base mass after 21 days of oclacitinib administration, and one dog that developed a Grade III mast cell tumor after 60 days of oclacitinib administration.

One of the 147 dogs in the placebo group developed a Grade I mast cell tumor and was withdrawn from the masked study. Additional dogs receiving oclacitinib were hospitalized for diagnosis and treatment of pneumonia (one dog), transient bloody vomiting and stool (one dog), and cystitis with urolithiasis (one dog).

In the 283 dogs that received oclacitinib, the following additional clinical signs were reported after beginning of the treatment (percentage of dogs with at least one report of the clinical sign as a non-pre-existing finding): pyoderma (12.0%), non-specified dermal lumps (12.0%), otitis (9.9%), vomiting (9.2%), diarrhea (6.0%), histiocytoma (3.9%), cystitis (3.5%), anorexia (3.2%), lethargy (2.8%), yeast skin infections (2.5%), pododermatitis (2.5%), lipoma (2.1%), polydipsia (1.4%), lymphadenopathy (1.1%), nausea (1.1%), increased appetite (1.1%), aggression (1.1%), and weight loss (0.7%).

Continuation Field Study

After completing oclacitinib field studies, 239 dogs enrolled in an unmasked (no placebo control), continuation therapy study receiving oclacitinib tablets for an unrestricted period of time. Mean time on this study was 372 days (range 1 to 610 days).

Of these 239 dogs, one dog developed demodicosis following 273 days of oclacitinib administration. One dog developed dermal pigmented viral plaques following 266 days of oclacitinib administration. One dog developed a moderately severe bronchopneumonia after 272 days of oclacitinib administration; this infection resolved with antimicrobial treatment and temporary discontinuation of oclacitinib. One dog was euthanized after developing abdominal ascites and pleural effusion of unknown etiology after 450 days of oclacitinib administration. Six dogs were euthanized because of suspected malignant neoplasms: including thoracic metastatic, abdominal metastatic, splenic, frontal sinus, and intracranial neoplasms, and transitional cell carcinoma after 17, 120, 175, 49, 141, and 286 days of oclacitinib administration, respectively. Two dogs each developed a Grade II mast cell tumor after 52 and 91 days of oclacitinib administration, respectively. One dog developed low-grade B-cell lymphoma after 392 days of oclacitinib administration. Two dogs each developed an apocrine gland adenocarcinoma (one dermal, one anal sac) after approximately 210 and 320 days of oclacitinib administration, respectively. One dog developed a low-grade oral spindle cell sarcoma after 320 days of oclacitinib administration.

Clinical Pharmacology:

Mechanism of Action

Oclacitinib inhibits the function of a variety of pruritogenic cytokines and pro-inflammatory cytokines, as well as cytokines involved in allergy that are dependent on JAK1 or JAK3 enzyme activity, whereas it has little effect on cytokines involved in hematopoiesis that are dependent on JAK2. Oclacitinib is not a corticosteroid or an antihistamine.

Pharmacokinetics

In a bioequivalence study, APOQUEL chewable tablets were administered orally in dogs at a dose ranging from 0.54 to 0.9 mg oclacitinib/kg body weight. The observed mean C_{max} was 352 ng/mL (ranging from 207 to 860 ng/mL), which occurred approximately 1.7 hours (t_{max}) post dosing. The C_{max} values were slightly lower after administration of APOQUEL chewable tablets than in the same dogs receiving the APOQUEL original tablets (mean 475 ng/mL). Maximum plasma concentrations (T_{max}) occurred later with the chewable tablet than the original tablet (mean 1.7 vs 1.2 h, respectively). Overall exposure was similar between the groups, with mean $AUC_{0\text{-}t(last)}$ of 3260 and 3000 ng•h/mL for APOQUEL original tablets and APOQUEL chewable tablets, respectively. The mean half-life ($T_{1/2}$) values were also similar across groups at 4.35 and 4.81 hours for APOQUEL original tablets and APOQUEL chewable tablets, respectively.

From previous pharmacokinetic studies with oclacitinib, the half-life ($t_{1/2}$) was 4.8 hours in plasma, the total apparent body oclacitinib clearance from plasma was low – 316 mL/h/kg bodyweight (5.3 mL/min/kg bodyweight), and the apparent volume of distribution at steady-state was 942 mL/kg bodyweight. Oclacitinib exhibits low protein

binding with 66.3% to 69.7% bound in fortified canine plasma at nominal concentrations ranging from 10 to 1,000 ng/mL.

Oclacitinib is metabolized in the dog to multiple metabolites. One major oxidative metabolite was identified in plasma and urine. Overall, the major clearance route is metabolism, with minor contributions from renal and biliary elimination. Inhibition of canine cytochrome P450 enzymes by oclacitinib is minimal; the inhibitory concentrations (IC_{50s}) are 50-fold greater than the observed C_{max} values at the use dose. Therefore, the risk of metabolic drug-drug interactions due to oclacitinib inhibition is very low.

Efficacy:
In an interleukin (IL)-31 challenge study, the efficacy of APOQUEL chewable tablets was compared to a negative control and APOQUEL original tablets. On Day 0, 7 dogs in each group received 0.4-0.6 mg oclacitinib/kg bodyweight or a placebo. Approximately 45 minutes after dosing, each dog was administered IL-31 (2.5 µg/kg) to induce pruritus. Dogs were observed 1 hour after dosing for pruritic behaviour during a 120-minute period, and a pruritus score (0 or 1) was assigned. Both APOQUEL original tablets and APOQUEL chewable tablets showed a significantly different total pruritus score compared with placebo ($p = 0.0069$ and 0.0113, respectively). The efficacy of the two APOQUEL dosage forms was comparable over the period of the evaluation.

Palatability
The palatability of APOQUEL chewable tablets was evaluated in dogs in a US multi-location field trial. One hundred twenty-one (121) client-owned dogs were dosed with APOQUEL chewable tablets at a dose of 0.4-0.6 mg/kg twice daily for 7 days and evaluated for voluntary acceptance/intake of the product. Over the course of the study, a total of 1673 doses were administered. Dogs freely consumed 1533 doses (91.6%) within 5 minutes of offering from an empty bowl or owner's hand. Of the 8.4% of doses unconsumed within 5 minutes, 8.0% of doses were administered with a treat/food or forced intake and 0.4% of doses were not consumed at all.

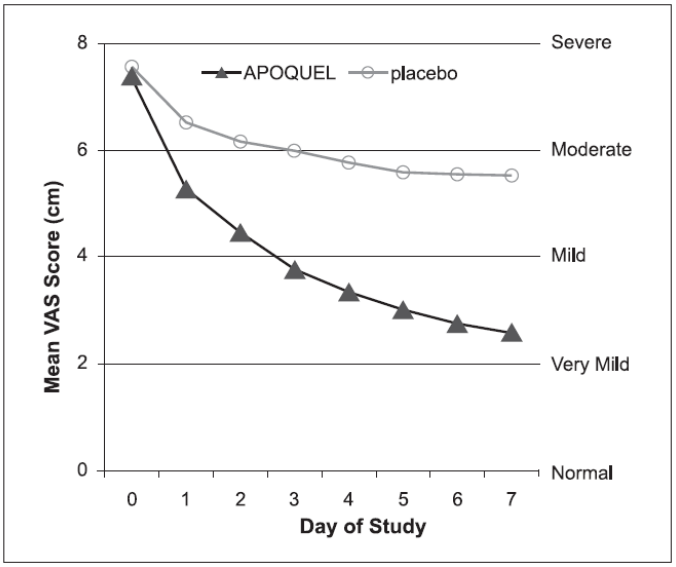
Control of Pruritus Associated with Allergic Dermatitis
A double-masked, 30-day, controlled study was conducted in the U.S. at 26 veterinary hospitals. The study enrolled 436 client-owned dogs with a history of allergic dermatitis attributed to one or more of the following conditions: atopic dermatitis, flea allergy, food allergy, contact allergy, and other/unspecified allergic dermatitis. Dogs were randomized to treatment with oclacitinib (216 dogs: tablets administered at a dose of 0.4-0.6 mg/kg twice daily) or placebo (220 dogs: vehicle control, tablets administered twice daily). During the study, dogs could not be treated with other drugs that could affect the assessment of pruritus or dermal inflammation such as corticosteroids, anti-histamines, or cyclosporine. Treatment success for each dog was defined as at least a 2 cm decrease from baseline on a 10 cm visual analog scale (VAS) in pruritus, assessed by the Owner, on at least 5 of the 7 evaluation days. The estimated proportion of dogs with Treatment Success was greater and significantly different for the oclacitinib-group compared to the placebo group.

Owner-Assessed Pruritus VAS Treatment Success, Allergic Dermatitis

Efficacy Parameter	Oclacitinib (n = 203)	Placebo (n = 204)	P-value
Estimated Proportion of Dogs with Treatment Success	0.67	0.29	$p<0.0001$

After one week of treatment, 86.4% of dogs in the oclacitinib group compared with 42.5% of placebo-group dogs had achieved a 2 cm reduction on the 10 cm Owner-assessed pruritus VAS. On each of the 7 days, mean Owner-assessed pruritus VAS scores were lower in dogs in the oclacitinib group (See Figure 1). Veterinarians used a 10 cm VAS scale to assess each dog's dermatitis. After one week of treatment, the mean Veterinarian-assessed VAS dermatitis score for the dogs in the oclacitinib group was lower at 2.2 cm (improved from a baseline value of 6.2 cm) compared with the placebo group mean score of 4.9 cm (from a baseline value of 6.2 cm). For dogs that continued oclacitinib treatment beyond one week, the Veterinarian-assessed dermatitis scores continued to improve through study end at Day 30.

Figure 1: Owner Assessed Pruritus VAS Scores by treatment for Days 0-7



Control of Atopic Dermatitis

A double-masked, 112-day, controlled study was conducted in the U.S. at 18 veterinary hospitals. The study enrolled 299 client-owned dogs with atopic dermatitis. Dogs were randomized to treatment with oclacitinib (152 dogs: tablets administered at a dose of 0.4-0.6 mg/kg per dose twice daily for 14 days and then once daily) or placebo (147 dogs: vehicle control, tablets administered on the same schedule). During the study, dogs could not be treated with other drugs that could affect the assessment of effectiveness, such as corticosteroids, anti-histamines, or cyclosporine. Treatment success for pruritus for each dog was defined as at least a 2 cm decrease from baseline on a 10 cm visual analog scale (VAS) in pruritus, assessed by the Owner, on Day 28. Treatment success for skin lesions

was defined as a 50% decrease from the baseline Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) score, assessed by the Veterinarian, on Day 28. The estimated proportion of dogs with Treatment Success in Owner-assessed pruritus VAS score and in Veterinarian-assessed CADESI score was greater and significantly different for the APOQUEL group compared to the placebo group.

Estimated Proportion of Dogs with Treatment Success, Atopic Dermatitis

Efficacy Parameter	Oclacitinib	Placebo	P-value
Owner Assessed Pruritus VAS	0.66 (n = 131)	0.04 (n = 133)	$p<0.0001$
Veterinarian Assessed CADESI	0.49 (n = 134)	0.04 (n = 134)	$p<0.0001$

Compared to the placebo group, mean Owner-assessed pruritus VAS scores (on Days 1, 2, 7, 14, and 28) and Veterinarian-assessed CADESI scores (on Days 14 and 28) were lower (improved) in dogs in the oclacitinib group. By Day 30, 86% (127/147) of the placebo group dogs and 15% (23/152) of the dogs in the oclacitinib group withdrew from the masked study because of worsening clinical signs and had the option to enroll in an unmasked study and receive oclacitinib . For dogs that continued oclacitinib treatment beyond one month, the mean Owner-assessed pruritus VAS scores and Veterinarian-assessed CADESI scores continued to improve through study end at Day 112.

Animal Safety:

Margin of Safety in 12-Month Old Dogs

Oclacitinib was administered to healthy, one-year-old Beagle dogs twice daily for 6 weeks, followed by once daily for 20 weeks, at 0.6 mg/kg (1X maximum exposure dose, 8 dogs), 1.8 mg/kg (3X, 8 dogs), and 3.0 mg/kg (5X, 8 dogs) for 26 weeks. Eight dogs received placebo (empty gelatin capsule) at the same dosage schedule. Clinical observations that were considered likely to be related to oclacitinib-included papillomas and a dose-dependent increase in the number and frequency of interdigital furunculosis (cysts) on one or more feet during the study. Additional clinical observations were primarily related to the interdigital furunculosis and included dermatitis (local alopecia, erythema, abrasions, scabbing/crusts, and edema of feet) and lymphadenopathy of peripheral nodes. Microscopic findings considered to be oclacitinib-related included decreased cellularity (lymphoid) in Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT), spleen, thymus, cervical and mesenteric lymph node; and decreased cellularity of sternal and femoral bone marrow. Lymphoid hyperplasia and chronic active inflammation were seen in lymph nodes draining feet affected with interdigital furunculosis. Five oclacitinib-treated dogs had microscopic evidence of mild interstitial pneumonia.

Clinical pathology findings considered to be oclacitinib-related included mild, dose-dependent reduction in hemoglobin, hematocrit, and reticulocyte counts during the twice daily dosing period with decreases in the leukocyte subsets of lymphocytes, eosinophils, and basophils. Total proteins were decreased over time primarily due to the albumin fraction.

Vaccine Response Study

An adequate immune response (serology) to killed rabies (RV), modified live canine distemper virus (CDV), and modified live canine parvovirus (CPV) vaccination was achieved in eight 16-week old vaccine naïve puppies that were administered oclacitinib at 1.8 mg/kg (3X maximum exposure dose) twice daily for 84 days. For modified live canine parainfluenza virus (CPI), < 80% (6 of 8) of the dogs achieved adequate serologic response. Clinical observations that were considered likely to be related to oclacitinib treatment included enlarged lymph nodes, interdigital furunculosis, cysts, and pododermatitis. One oclacitinib-treated dog (26-weeks-old) was euthanized on Day 74 after physical examination revealed the dog to be febrile, lethargic, with pale mucous membranes and frank blood in stool. Necropsy revealed pneumonia of short duration and evidence of chronic lymphadenitis of mesenteric lymph nodes. During the three-month recovery phase to this study, one oclacitinib-treated dog (32-weeks old) was euthanized on Day 28 due to clinical signs which included enlarged prescapular lymph nodes, bilateral epiphora, lethargy, mild dyspnea, and fever. The dog showed an elevated white blood cell (WBC) count. Necropsy revealed lesions consistent with sepsis secondary to immunosuppression. Bone marrow hyperplasia was consistent with response to sepsis.

Margin of Safety in 6 Month Old Dogs

A margin of safety study in 6-month-old dogs was discontinued after four months due to the development of bacterial pneumonia and generalized demodex mange infections in dogs in the high dose (3X and 5X) treatment groups, dosed at 1.8 and 3.0 mg/kg oclacitinib twice daily, for the entire study.

Storage:

APOQUEL chewable tablets should be stored at controlled room temperature between 15 to 25°C, with excursions permitted up to 40°C.

Presentation: APOQUEL chewable tablets contain 3.6 mg, 5.4 mg, or 16 mg of oclacitinib (as oclacitinib maleate) per chewable tablet. Each strength is packaged in 100 count bottles or in 10 x10 and 1x10 count blister packages. Not all pack size may be marketed. Each chewable tablet is pentagon shaped, scored on both sides and have a dose descriptor (S S, M M or L L) debossed on one face across the score line. The S (small), M (medium) and L (large) markings correspond to the strengths of 3.6 mg, 5.4 mg and 16 mg respectively. The chewable tablets can be divided into equal halves.

Zoetis® is a registered trademark and Apoquel is a trademark of Zoetis or its licensors.

Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

DIN 02530651
DIN 02530678
DIN 02530686

Pr apoquel MC

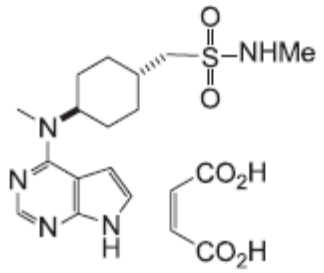
3.6 mg 5.4 mg 16 mg

comprimés à croquer d'oclacitinib

Usage vétérinaire seulement

Inhibiteur de la protéine janus kinase pour chiens

Description : L'ingrédient actif contenu dans les comprimés à croquer APOQUEL[MC] est l'oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib), un inhibiteur synthétique de la protéine janus kinase. La dénomination chimique de l'oclacitinib est (2Z)-but-2-ènedioate de N-méthyl [trans-4-(methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) cyclohexyl]méthanesulfonamide.
La structure chimique du maléate d'oclacitinib est illustrée ci-dessous.



Indications : Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et pour le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens âgés de 12 mois ou plus.

Posologie et administration : La posologie des comprimés à croquer APOQUEL est de 0,4 mg à 0,6 mg d'oclacitinib par kg de poids corporel par voie orale, deux fois par jour pendant un maximum de 14 jours, puis une fois par jour pour le traitement d'entretien. Les comprimés à croquer APOQUEL sont appétents et facilement consommés par la majorité des chiens (voir EFFICACITÉ). Les comprimés à croquer APOQUEL peuvent être offerts dans la main, dans un bol, ou administrés avec ou sans nourriture.

Fiche posologique

Poids du chien (kg)	Comprimés à croquer - 3,6 mg	Comprimés à croquer - 5,4 mg	Comprimés à croquer - 16 mg
3-4,4	0,5		
4,5-5,9		0,5	
6-8,9	1		

9-13,4		1	
13,5-19,9			0,5
20-26,9		2	
27-39,9			1
40-54,9			1,5
55-80			2

Contre-indications :
Les comprimés à croquer APOQUEL ne devraient pas être donnés aux chiens ayant une allergie ou une intolérance, soit connue ou suspectée, au maléate d'oclacitinib ou à n'importe quelles composantes de ce produit.
Les comprimés à croquer APOQUEL ne devraient pas être utilisés chez les chiens âgés de moins de 12 mois d'âge (voir INNOCUITÉ POUR L'ANIMAL).
Les comprimés à croquer APOQUEL ne devraient pas être utilisés chez les chiens avec des infections sérieuses, une immunosuppression évidente ou une néoplasie maligne évidente.
Les comprimés à croquer APOQUEL ne devraient pas être utilisés chez les chiens reproducteurs, les chiennes gestantes ou allaitantes.

Précautions :
L'innocuité de l'oclacitinib n'a pas été évaluée chez les chiens pesant moins de 3 kg (6,6 lb).
L'emploi de l'oclacitinib en association avec des glucocorticoïdes, la cyclosporine ou d'autres agents immunosuppresseurs n'a pas été évalué.
Les comprimés à croquer APOQUEL agissent sur le système immunitaire. Les infections actives devraient être guéries avant d'amorcer le traitement par l'oclacitinib.
Les comprimés à croquer APOQUEL pourrait accroître la susceptibilité aux infections et le développement ou l'exacerbation d'affections néoplasiques (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Par conséquent, il faut surveiller chez les chiens qui reçoivent les comprimés à croquer APOQUEL l'apparition de signes d'infection, y compris la démodécie, ou de néoplasie.
Il convient d'évaluer les risques et les bienfaits du traitement par les comprimés à croquer APOQUEL avant sa mise en route chez les chiens ayant déjà souffert d'un cancer.
Étant donné des effets possibles sur certains paramètres de pathologie clinique, un suivi périodique d'analyses sanguines (c.a.d. hématologies complètes et analyses biochimiques) est recommandé pour les chiens qui reçoivent des traitements de longue durée.

Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants. Se laver les mains immédiatement après avoir manipulé les comprimés. En cas d'ingestion accidentelle, consulter un médecin immédiatement et lui montrer la notice d'emballage.

Réactions indésirables :
Les renseignements qui suivent sont fondés sur les déclarations volontaires reçues après l'homologation du produit. Comme les réactions indésirables ne sont pas toutes signalées, il est généralement admis que leur nombre est significativement sous-estimé. Les

réactions indésirables décrites ci-dessous reflètent les réactions déclarées et n'ont pas nécessairement un lien de causalité avec l'emploi du produit.
Les réactions indésirables sont listées en ordre décroissant de fréquence : manque d'efficacité; léthargie; vomissements; taux d'enzymes hépatiques élevés; diarrhée; néoplasmes bénins ou malins ou non classifiés, y compris des masses dermiques (comme des papillomes et des histiocytomes), des lymphomes et d'autres affections néoplasiques; anorexie; mort (y compris l'euthanasie); anémie; convulsions.

DONNÉES DES ÉTUDES TERRAIN

Contrôle du prurit associé à la dermatite allergique
Dans une étude avec insu menée sur le terrain dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'oclacitinib pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique chez les chiens, 216 chiens traités par l'oclacitinib et 220 chiens témoins recevant un placebo (excipient) ont servi à l'évaluation de l'innocuité. Au cours de l'étude d'une durée de 30 jours, aucun chien n'est mort et aucun chien n'a présenté de réaction indésirable nécessitant l'hospitalisation. Les réactions indésirables signalées (et le pourcentage de chiens affectés) se retrouvent dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Réactions indésirables observées dans l'étude du prurit jusqu'au jour 7

	Oclacitinib(n=216)	Placebo (n=220)
Diarrhée	2,3%	0,9%
Vomissements	2,3%	1,8%
Anorexie	1,4%	0%
Nouvelles masses cutanées ou sous-cutanées	1,0%	0%
Léthargie	1,8%	1,4%
Polydipsie	1,4%	0%

Dans la plupart des cas, ces symptômes sont disparus d'eux-mêmes malgré la poursuite du traitement. Dans le groupe traité par l'oclacitinib, 5 chiens ont été retirés de l'étude pour les raisons suivantes : coloration plus foncée de la peau et du pelage (1 chien); diarrhée (1 chien); fièvre, léthargie et cystite (1 chien); inflammation d'un coussinet plantaire et vomissements (1 chien); diarrhée, vomissements et léthargie (1 chien). Les chiens traités par l'oclacitinib ont présenté une légère baisse du compte de globules blancs (neutrophiles, éosinophiles et monocytes), lequel est cependant resté supérieur à la valeur inférieure normale. Le compte moyen de lymphocytes des chiens recevant l'oclacitinib avait augmenté au jour 7, mais était revenu à la valeur initiale à la fin de l'étude sans interruption de l'administration d'oclacitinib. Le taux sérique de cholestérol a augmenté de 25 % chez les chiens traités par l'oclacitinib, mais le taux moyen de cholestérol est resté inférieur à la limite supérieure normale.

Contrôle de la dermatite atopique
Dans une étude avec insu menée sur le terrain dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'oclacitinib pour le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens,

152 chiens traités par l'oclacitinib et 147 chiens témoins recevant un placebo (excipient) ont servi à l'évaluation de l'innocuité. La majorité des chiens du groupe placebo ont été retirés de l'étude, d'une durée prévue de 112 jours, avant le jour 16. Les réactions indésirables signalées (et le pourcentage de chiens affectés) se retrouvent dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Réactions indésirables observées dans l'étude de la dermatite atopique jusqu'au jour 16

	Oclacitinib (n=152)	Placebo (n=147)
Diarrhée	4,6%	3,4%
Vomissements	3,9%	4,1%
Anorexie	2,6%	0%
Nouvelles masses cutanées ou sous-cutanées	2,6%	2,7%
Léthargie	2,0%	1,4%
Polydipsie	0,7%	1,4%

Dans la plupart des cas, la diarrhée, les vomissements, l'anorexie et la léthargie sont disparus d'eux-mêmes malgré la poursuite du traitement. Les chiens recevant l'oclacitinib ont présenté une baisse du compte de globules blancs (neutrophiles, éosinophiles et monocytes) et du taux de globulines sériques ainsi qu'une hausse des taux de cholestérol et de lipase par rapport aux chiens du groupe placebo, mais les moyennes sont demeurées à l'intérieur des valeurs normales. Les comptes moyens de lymphocytes ont été temporairement plus élevés au jour 14 chez les chiens recevant l'oclacitinib.
Les chiens qui ont été retirés de l'étude avec insu pouvaient être admis à une étude sans insu dans laquelle tous les chiens recevaient l'oclacitinib. En tenant compte de l'étude avec insu et de l'étude sans insu, au total, 283 chiens ont reçu au moins une dose d'oclacitinib. De ce nombre, 2 ont cessé de participer à l'étude en raison de réactions indésirables au traitement présumées : l'un a présenté une recrudescence importante de la dermatite et une pyodermite secondaire grave après 19 jours de traitement par l'oclacitinib, et l'autre avait une démodécie généralisée 28 jours après le début du traitement par l'oclacitinib. De plus, 2 autres chiens ont été retirés de l'étude en raison d'un néoplasme malin présumé ou confirmé et ont ensuite été euthanasiés – le premier manifestait des signes associés à une masse à la base du cœur après 21 jours d'administration d'oclacitinib, et le deuxième a reçu un diagnostic de mastocytome de grade III 60 jours après le début du traitement par l'oclacitinib.
Parmi les 147 chiens du groupe placebo, une chien a eu un mastocytome de grade I et a été retiré de l'étude avec insu. D'autres chiens traités par l'oclacitinib ont été hospitalisés pour le diagnostic et le traitement d'une pneumonie (1 chien), pour des vomissements et des selles temporaires contenant du sang (1 chien), et pour une cystite accompagnée d'urolithiase (1 chien).
Chez les 283 chiens recevant l'oclacitinib, les signes cliniques additionnels suivants ont été signalés après le début du traitement (le pourcentage désigne la proportion de chiens ayant manifesté au moins une fois le signe clinique, lequel était absent avant le début de l'étude) : pyodermite (12,0 %), bosses cutanées sans autres précisions (12,0 %), otite

(9,9 %), vomissements (9,2 %), diarrhée (6,0 %), histiocytome (3,9 %), cystite (3,5 %), anorexie (3,2 %), léthargie (2,8 %), infection cutanée causée par des levures (2,5 %), pododermatite (2,5 %), lipome (2,1 %), polydipsie (1,4 %), lymphadénopathie (1,1 %), nausées (1,1 %), augmentation de l'appétit (1,1 %), agressivité (1,1 %) et perte de poids (0,7 %).

Prolongation de l'étude menée sur le terrain

Après avoir participé aux études sur le terrain jusqu'à ce qu'elles soient terminées, 239 chiens ont été admis à une étude de prolongation sans insu (et sans comparaison avec un placebo) et ont reçu l'oclacitinib pendant la durée souhaitée. La durée moyenne de traitement a été de 372 jours (extrêmes : 1 jour et 610 jours). Un chien a présenté une démodécie après 273 jours de traitement par l'oclacitinib. Un chien a développé des plaques cutanées pigmentées virales après 266 jours de traitement par l'oclacitinib. Un chien a souffert d'une bronchopneumonie modérément grave après 272 jours de traitement par l'oclacitinib; le traitement par l'oclacitinib a été interrompu temporairement et l'infection a guéri avec antibiothérapie. Un chien a été euthanasié pour cause d'ascite abdominale et d'effusion pleurale d'étiologie inconnue après 450 jours de traitement par l'oclacitinib. Six chiens ont été euthanasiés en raison de néoplasmes malins soupçonnés, soit un néoplasme thoracique avec métastases, un néoplasme abdominal avec métastases, un néoplasme de la rate, un néoplasme du sinus frontal, un néoplasme intracrânien et un carcinome des cellules transitionnelles après 17, 120, 175, 49, 141 et 286 jours de traitement par l'oclacitinib, respectivement. Deux chiens ont présenté un mastocytome de grade II après 52 et 91 jours de traitement par l'oclacitinib. Un chien a présenté un lymphome à cellules B de grade faible après 392 jours de traitement par l'oclacitinib. Deux chiens ont présenté un adénocarcinome des glandes apocrines (l'un de la peau et l'autre des sacs anaux) après environ 210 et 320 jours de traitement par l'oclacitinib, respectivement. Enfin, un chien a présenté un sarcome à cellules fusiformes de la cavité orale de grade faible après 320 jours de traitement par l'oclacitinib.

Pharmacologie clinique :

Mode d'action

L'oclacitinib inhibe la fonction de diverses cytokines prurigineuses et pro-inflammatoires et de cytokines qui contribuent aux allergies dépendant de l'activité des enzymes JAK1 ou JAK3, tout en ayant peu d'effet sur les cytokines qui participent à l'hématopoïèse dépendant de l'enzyme JAK2. L'oclacitinib n'est pas un corticostéroïde ni un antihistaminique.

Pharmacocinétique

Lors d'une étude de bioéquivalence, des chiens ont reçu une dose orale entre 0,54 et 0,9 mg d'oclacitinib/kg de poids corporel, la concentration maximale (C_{max}) moyenne observée a été de 352 ng/mL (extrêmes : 207 et 860 ng/mL) et le temps requis pour l'atteindre (t_{max}) a été de 1,7 heure environ. Les valeurs de C_{max} values étaient légèrement plus basses après l'administration des comprimés à croquer APOQUEL chez les mêmes chiens ayant reçu les comprimés originaux APOQUEL (C_{max} moyen de 475 ng/mL). Les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes (T_{max}) plus tard pour les comprimés à croquer APOQUEL que les comprimés originaux APOQUEL (temps

moyen de 1.7 h *vs* 1.2 h, respectivement). L'exposition systémique à l'oclacitinib était similaire entre les deux groupes, l'$AUC_{0\text{-}t(last)}$ moyenne étant de 3260 ng•h/mL pour les comprimés originaux APOQUEL et de 3000 ng•h/mL pour les comprimés à croquer APOQUEL. La demi-vie moyenne ($T_{1/2}$) était aussi similaire à travers les groupes, soit de 4.35 heures pour les comprimés originaux APOQUEL et de 4.81 heures les comprimés à croquer APOQUEL.

Lors de précédentes études pharmacocinétiques, la demi-vie ($t_{1/2}$) était de 4,8 heures dans le plasma; la clairance corporelle totale de l'oclacitinib était faible, soit 316 mL/h/kg de poids corporel (5,3 mL/min/kg de poids corporel); et le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre était de 942 mL/kg de poids corporel.

L'oclacitinib se lie dans une faible proportion (66,3-69,7 %) aux protéines du plasma canin auquel il a été ajouté à des concentrations nominales allant de 10 à 1000 ng/mL.

L'oclacitinib est biotransformé en plusieurs métabolites, et l'un des principaux métabolites obtenus par oxydation a été identifié dans le plasma et dans l'urine. De façon générale, la principale voie d'élimination est la biotransformation, avec une contribution mineure de l'élimination rénale et biliaire. L'inhibition des enzymes du cytochrome P450 des chiens par l'oclacitinib est minime; les concentrations inhibitrices (CI_{50}) sont 50 fois plus élevées que les valeurs de C_{max} observées aux doses thérapeutiques. Par conséquent, le risque d'interaction médicamenteuse due à l'inhibition du cytochrome P450 par l'oclacitinib est très faible.

Efficacité :
L'efficacité des comprimés à croquer APOQUEL a été comparée avec un témoin négatif et avec les comprimé originaux APOQUEL lors d'une étude avec test de provocation à l'interleukine (IL)-31. Au jour 0, 7 chiens par groupe ont reçu 0.4-0.6 mg d'oclacitinib/kg de poids corporel ou un placebo. Approximativement 45 minutes plus tard, l'IL-31 (2.5 µg/kg) a été administrée à chaque chien pour induire du prurit. À partir d'une heure suivant le traitement par l'oclacitinib, les chiens traités ont été observés pendant 120 minutes pour détecter des comportements pruritiques, et une note de 0 ou 1 a été assignée à chaque comportement. Les comprimé originaux APOQUEL et les comprimés à croquer APOQUEL ont tous deux démontré une différence statistiquement significative de la note totale de prurit, comparativement au placebo ($p = 0.0069$ and 0.0113, respectivement). L'efficacité des comprimés à croquer APOQUEL est considérée comparable à celle des comprimé originaux APOQUEL au cours de la période d'évaluation.

<u>Palatabilité</u>
La palatabilité des comprimés à croquer APOQUEL a été évaluée au cours d'une étude multicentrique menée sur le terrain aux États-Unis. Les comprimés à croquer APOQUEL ont été administrés à cent vingt et un (121) chiens de clients à la dose de 0,4-0,6 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours dans le but d'évaluer la consommation volontaire du produit. Au cours de l'étude, un total de 1673 doses a été administré. Les chiens ont consommé volontairement 1533 doses (91,6 %) 5 minutes ou moins après qu'elles leur ont été offertes, soit dans un bol vide, soit de la main de leurs propriétaires. Environ 17 %

des doses n'ont pas été consommées avant 5 minutes, et de ce total, 8,0 % des doses ont été administrées avec une gâterie ou de la nourriture ou avalées après avoir été placées dans la gorge de l'animal et 0,4 % des doses n'ont pas été consommées.

Contrôle du prurit associé à la dermatite allergique

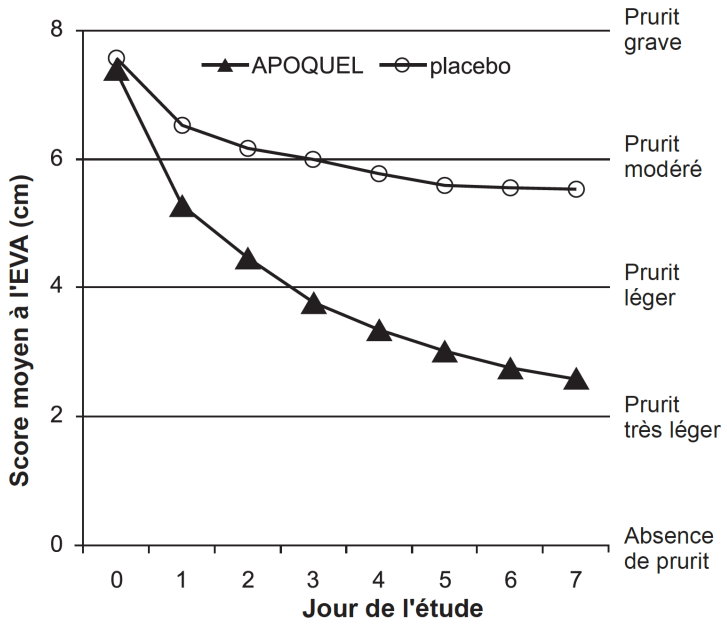
Une étude comparative avec double insu d'une durée de 30 jours a été menée aux États-Unis dans 26 établissements vétérinaires auprès de 436 chiens appartenant à des clients et ayant des antécédents de dermatite allergique attribuée à une ou à plusieurs des affections suivantes : dermatite atopique, allergie aux piqûres de puces, allergie alimentaire, allergie de contact ou dermatite allergique de cause autre ou non précisée. Les chiens ont été répartis aléatoirement pour recevoir de l'oclacitinib (216 chiens : dose de 0,4-0,6 mg/kg 2 fois par jour) ou un placebo (220 chiens : comprimés renfermant seulement l'excipient administrés 2 fois par jour). Pendant l'étude, les chiens ne pouvaient pas recevoir d'autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur l'évaluation du prurit ou de l'inflammation cutanée tels que corticostéroïdes, antihistaminiques ou cyclosporine. La réussite du traitement était définie par une baisse du score de prurit, évalué par le propriétaire de l'animal, d'au moins 2 cm par rapport à la valeur initiale sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 10 cm, lors d'au moins 5 des 7 jours d'évaluation. La proportion estimée de chiens chez qui le traitement avait réussi était significativement supérieure dans le groupe traité par l'oclacitinib que dans le groupe recevant le placebo.

Réussite du traitement selon la baisse du score de prurit à l'EVA évalué par le propriétaire (dermatite allergique)

Paramètre d'efficacité	Oclacitinib (n = 203)	Placebo (n = 204)	Valeur de *p*
Proportion estimée de chiens chez qui le traitement a réussi	0,67	0,29	$p < 0,0001$

Après une semaine de traitement, une baisse du score de prurit de 2 cm sur l'EVA de 10 cm a été signalée par 86,4 % des propriétaires des chiens traités par l'oclacitinib comparativement à 42,5 % des propriétaires des chiens recevant le placebo. À chacun des 7 jours, les scores de prurit à l'EVA évalués par les propriétaires étaient plus faibles dans le groupe traité par oclacitinib que dans le groupe recevant le placebo (figure 1). Les médecins vétérinaires utilisaient aussi une EVA de 10 cm pour évaluer la dermatite de chacun des chiens. Après une semaine de traitement, le score moyen de dermatite évalué par les médecins vétérinaires était aussi plus faible chez les chiens traités par l'oclacitinib (2,2 cm, par rapport à la valeur initiale de 6,2 cm) que chez les chiens recevant le placebo (4,9 cm, par rapport à la valeur initiale de 6,2 cm). Pour les chiens chez qui le traitement par l'oclacitinib s'est poursuivi au-delà de la première semaine, les scores de dermatite évalués par les médecins vétérinaires ont continué de s'améliorer jusqu'à la fin de l'étude au jour 30.

Figure 1. Scores de prurit à l'EVA évalués par les propriétaires des jours 0 à 7, par traitement.



Contrôle de la dermatite atopique

Une étude comparative avec double insu d'une durée de 112 jours a été menée aux États-Unis dans 18 établissements vétérinaires auprès de 299 chiens appartenant à des clients et atteints de dermatite atopique. Les chiens ont été répartis aléatoirement pour recevoir de l'oclacitinib (152 chiens : dose de 0,4-0,6 mg/kg 2 fois par jour pendant 14 jours et 1 fois par jour par la suite) ou un placebo (147 chiens : comprimés renfermant seulement l'excipient administrés selon le même protocole). Pendant l'étude, les chiens ne pouvaient pas recevoir d'autres médicaments susceptibles d'avoir un effet sur l'évaluation de l'efficacité tels que corticostéroïdes, antihistaminiques ou cyclosporine. La réussite du traitement était définie par une baisse du score de prurit, évalué par le propriétaire de l'animal, d'au moins 2 cm par rapport à la valeur initiale sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 10 cm, au jour 28. De plus, la réussite du traitement des lésions cutanées était définie par une baisse de 50 %, par rapport au score initial, du score de dermatite selon l'échelle CADESI (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*), évalué par le médecin vétérinaire, au jour 28. La proportion estimée de chiens chez qui le traitement avait réussi, d'après le score de prurit à l'EVA évalué par les propriétaires et le score de dermatite selon l'échelle CADESI évalué par les médecins vétérinaires, était significativement supérieure dans le groupe traité par l'oclacitinib que dans le groupe recevant le placebo.

Proportion estimée de chiens chez qui le traitement a réussi (dermatite atopique)

Paramètre d'efficacité	Oclacitinib	Placebo	Valeur de *p*
Score de prurit à l'EVA évalué par les propriétaires	0,66 (n = 131)	0,04 (n = 133)	$p < 0,0001$
Score de dermatite selon l'échelle CADESI évalué par les médecins vétérinaires	0,49 (n = 134)	0,04 (n = 134)	$p < 0,0001$

Les scores de prurit à l'EVA évalués par les propriétaires (aux jours 1, 2, 7, 14 et 28) et les scores de dermatite selon l'échelle CADESI évalués par les médecins vétérinaires (aux jours 14 et 28) étaient plus faibles (amélioration) chez les chiens traités par l'oclacitinib que chez les chiens recevant le placebo. Au jour 30, 86 % des chiens du groupe placebo (127/147) et 15 % des chiens du groupe recevant de l'oclacitinib (23/152) avaient été retirés de l'étude avec insu parce que leurs symptômes s'aggravaient; au moment du retrait, ils pouvaient être admis à une étude sans insu et recevoir de l'oclacitinib. Pour les chiens chez qui le traitement par l'oclacitinib s'est poursuivi au-delà du premier mois, les scores de prurit à l'EVA évalués par les propriétaires et les scores de dermatite selon l'échelle CADESI évalués par les médecins vétérinaires ont continué de s'améliorer jusqu'à la fin de l'étude au jour 112.

Innocuité pour l'animal :

Marge d'innocuité chez les chiens âgés de 12 mois

Des chiens de race Beagle d'un an en santé ont reçu de l'oclacitinib 2 fois par jour pendant 6 semaines, puis 1 fois par jour pendant 20 semaines, à la dose de 0,6 mg/kg (1 fois la dose maximale recommandée, 8 chiens), de 1,8 mg/kg (3 fois la dose maximale recommandée, 8 chiens) et de 3,0 mg/kg (5 fois la dose maximale recommandée, 8 chiens). De plus, 8 chiens ont reçu un placebo (capsule de gélatine vide) selon le même protocole d'administration. Les observations cliniques qui étaient jugées probablement liées à l'oclacitinib comprenaient des papillomes et une augmentation (fonction de la dose) du nombre et de la fréquence des cas de furonculose interdigitée (kystes) touchant un ou plusieurs pieds durant l'étude. Les autres observations cliniques étaient surtout liées à la furonculose interdigitée et comprenaient la dermatite (alopécie locale, érythème, abrasions, gales/croûtes et œdème des pieds) et la lymphadénopathie des nœuds périphériques. Les observations microscopiques jugées liées à l'oclacitinib comprenaient une baisse de la cellularité (lymphoïde) dans le tissu lymphoïde du système digestif, la rate, le thymus et les nœuds lymphatiques cervicaux et mésentériques ainsi qu'une baisse de la cellularité de la moelle osseuse sternale et fémorale. Une hyperplasie lymphoïde et une inflammation chronique active ont été observées dans les nœuds lymphatiques drainant les pieds touchés par la furonculose interdigitée. En outre, 5 chiens traités par l'oclacitinib ont présenté des lésions microscopiques de pneumonie interstitielle légère. Les résultats des analyses de pathologie clinique qui ont été jugés liés à l'oclacitinib comprenaient une diminution légère et fonction de la dose du taux d'hémoglobine, de

l'hématocrite et du compte de réticulocytes pendant la période où le médicament était administré 2 fois par jour, ainsi que des diminutions des taux de lymphocytes, d'éosinophiles et de basophiles. Le taux de protéines totales a baissé avec le temps, surtout en raison de la fraction albumine.

Étude sur la réponse à la vaccination
Une réponse immunitaire (sérologie) adéquate au vaccin tué contre la rage, au vaccin vivant modifié contre le virus de la maladie de Carré et au vaccin vivant modifié contre le parvovirus canin a été constatée chez 8 chiots de 16 semaines jamais vaccinés auparavant et traités par l'oclacitinib à la dose de 1,8 mg/kg (3 fois la dose maximale recommandée) 2 fois par jour pendant 84 jours. Dans le cas du vaccin vivant modifié contre le virus parainfluenza canin, moins de 80 % des chiots (6/8) ont présenté une réponse sérologique adéquate. Les observations cliniques qui ont été considérées comme étant probablement liées au traitement par l'oclacitinib comprenaient l'augmentation de volume des nœuds lymphatiques, la furonculose interdigitée, les kystes et la pododermatite. Un des chiens qui recevaient de l'oclacitinib a été euthanasié au jour 74 (à 26 semaines d'âge) car l'examen physique a révélé de la fébrilité, de la léthargie, des muqueuses pâles et la présence de sang frais dans les selles. La nécropsie a révélé une pneumonie de courte durée et des signes de lymphadénite chronique dans les nœuds lymphatiques mésentériques. Pendant la phase de récupération de trois mois de cette étude, un chien du groupe traité par l'oclacitinib a été euthanasié au jour 28 (à l'âge de 32 semaines) parce qu'il présentait une augmentation de volume des nœuds lymphatiques préscapulaires, un écoulement oculaire bilatéral, de la léthargie, une légère dyspnée et de la fièvre, de même qu'une augmentation du compte de globules blancs. La nécropsie a révélé des lésions évocatrices d'une septicémie secondaire à l'immunosuppression, notamment l'hyperplasie de la moelle osseuse.

Marge d'innocuité chez les chiens âgés de 6 mois
Une étude visant à déterminer la marge d'innocuité de l'oclacitinib chez des chiens âgés de 6 mois a été interrompue après 4 mois en raison de cas de pneumonie bactérienne et de démodécie généralisée chez les chiens des groupes qui avaient reçu les doses les plus élevées (3 et 5 fois la dose maximale recommandée), soit 1,8 mg/kg et 3,0 mg/kg 2 fois par jour pendant toute l'étude.

Entreposage : Les comprimés à croquer APOQUEL devraient être conservés à une température ambiante stable de 15 à 25 °C, avec des écarts acceptables jusqu'à 40 °C.

Présentation : Les comprimés à croquer APOQUEL renferment 3,6 mg, 5,4 mg ou 16 mg d'oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib). Toutes les teneurs sont offertes en flacons de 100 compriméson en plaquettes de 10 x 10 et 1 x 10 comprimés. Tous les formats ne sont pas nécessairement commercialisés. Tous les formats ne sont pas nécessairement commercialisés. Les comprimés à croquer sont de forme pentagonale, sécables (avec une ligne de sécabilité des deux côtés) et marqués de lettres gravées (S S, M M ou L L) sur un côté de part et d'autre de la ligne de sécabilité. Les lettres S (pour *small*), M (pour *medium*) et L (pour *large*) correspondent aux teneurs des comprimés de 3,6 mg, de 5,4 mg et de 16 mg, respectivement. Les comprimés à croquer peuvent être

divisés en deux demi-comprimés égaux dont la teneur est la moitié de celle du comprimé entier.

Zoetis[MD] est une marque déposée et Apoquel est une marque de commerce de Zoetis ou de ses concédants.

Zoetis Canada Inc.

Kirkland QC H9H 4M7

Outer Cartons - 3.6 mg, 5.4 mg and 16 mg chewable tablets
100 chewable tablets in 10 x 10 blister packs

The box size remains the same for all strengths. An example is provided below for the 3.6 mg strength

0 87219 71201 6 zoetis Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7	**Lot:** **Exp.:**	apoquel TM/MC **3.6 mg** oclacitinib ***chewable*** tablets comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib **Net** 100 chewable tablets in 10 x 10 blister pack. 100 comprimés à croquer en plaquettes de 10 x 10	apoquel TM/MC **3.6 mg** oclacitinib ***chewable*** tablets comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib

DIN 02530651

apoquel TM/MC

3.6 mg
oclacitinib ***chewable*** tablets
comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib

Veterinary use only
Usage vétérinaire seulement

Janus Kinase Inhibitor
Inhibiteur de la protéine janus kinase

For use in dogs only / Pour l'usage chez les chiens seulement

Warnings: Keep out of reach of children.
Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants.

zoetis

apoquel TM/MC

3.6 mg
oclacitinib ***chewable*** tablets
comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib

Net 100 chewable tablets in 10 x 10 blister pack.
100 comprimés à croquer en plaquettes de 10 x 10

apoquel TM/MC

3.6 mg
oclacitinib ***chewable*** tablets
comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib

Medicinal Ingredient: oclacitinib (as oclacitinib maleate) 3.6 mg per chewable tablet.
Indications: For the control of pruritus associated with allergic dermatitis and for the control of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.
Dosage and Administration: Administer tablets orally at 0.4 to 0.6 mg/kg body weight twice daily for up to 14 days. Then administer once daily for maintenance therapy.
Storage: 15 to 25°C, with excursions permitted up to 40°C.
Refer to Package Insert for complete product information.
Zoetis® is a registered trademark and Apoquel is a trademark of Zoetis or its licensors.

Ingrédient médicinal : Oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib); 3,6 mg par comprimé à croquer.
Indications : Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et pour le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens âgés de 12 mois ou plus.
Posologie et administration: Administrer, par voie orale, une dose de 0,4 à 0,6 mg/kg de poids corporel, deux fois par jour pendant un maximum de 14 jours. Administrer ensuite une fois par jour pour le traitement d'entretien.
Entreposage : Entre 15 et 25 °C, avec des écarts acceptables jusqu'à 40 °C.
Voir la notice pour les informations complètes du produit.
Zoetis[MD] est une marque déposée et Apoquel est une marque de commerce de Zoetis ou de ses concédants.

zoetis

Outer Carton - 3.6 mg, 5.4 mg and 16 mg chewable tablets
10 chewable tablets in 1 x 10 blister packs

The box size remains the same for all strengths. An example is provided below for the 3.6 mg strength

0 87219 71201 6 zoetis Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7	Lot: Exp.:	apoquel TM/MC **3.6 mg** oclacitinib ***chewable*** tablets comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib **Net** 10 chewable tabletss in 1 x 10 blister pack. 10 comprimés à croquer en plaquettes de 1 x 10	apoquel TM/MC **3.6 mg** oclacitinib ***chewable*** tablets comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib

DIN 02530651

apoquel TM/MC

3.6 mg
oclacitinib ***chewable*** tablets
comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib

Veterinary use only
Usage vétérinaire seulement

Janus Kinase Inhibitor
Inhibiteur de la protéine janus kinase

For use in dogs only / Pour l'usage chez les chiens seulement

Warnings: Keep out of reach of children.
Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants.

zoetis

apoquel TM/MC

3.6 mg
oclacitinib ***chewable*** tablets
comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib

Net 10 chewable tablets in 1 x 10 blister pack.
10 comprimés à croquer en plaquettes de 1 x 10

apoquel TM/MC

3.6 mg
oclacitinib ***chewable*** tablets
comprimés ***à croquer*** d'oclacitinib

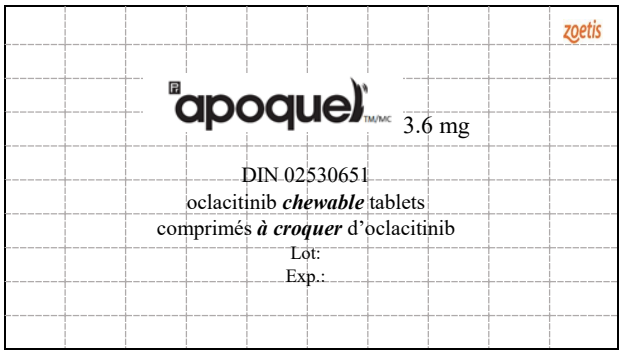
Medicinal Ingredient: oclacitinib (as oclacitinib maleate) 3.6 mg per chewable tablet.
Indications: For the control of pruritus associated with allergic dermatitis and for the control of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.
Dosage and Administration: Administer tablets orally at 0.4 to 0.6 mg/kg body weight twice daily for up to 14 days. Then administer once daily for maintenance therapy.
Storage: 15 to 25°C, with excursions permitted up to 40°C.
Refer to Package Insert for complete product information.
Zoetis® is a registered trademark and Apoquel is a trademark of Zoetis or its licensors.

Ingrédient médicinal : Oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib); 3,6 mg par comprimé à croquer.
Indications : Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et pour le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens âgés de 12 mois ou plus.
Posologie et administration: Administrer, par voie orale, une dose de 0,4 à 0,6 mg/kg de poids corporel, deux fois par jour pendant un maximum de 14 jours. Administrer ensuite une fois par jour pour le traitement d'entretien.
Entreposage : Entre 15 et 25 °C, avec des écarts acceptables jusqu'à 40 °C.
Voir la notice pour les informations complètes du produit.
Zoetis[MD] est une marque déposée et Apoquel est une marque de commerce de Zoetis ou de ses concédants.

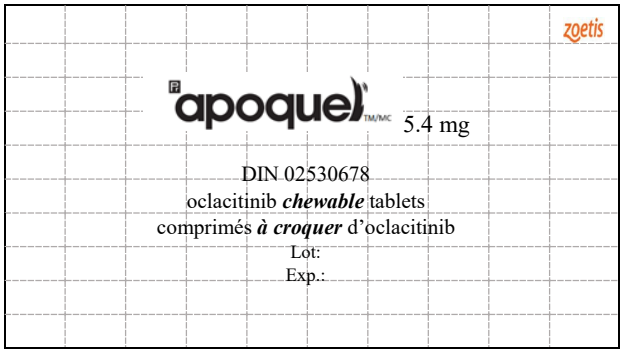
zoetis

Inner Labels (Package Foil) - 3.6 mg, 5.4 mg and 16 mg chewable tablets
100 chewable tablets in 10 x 10 blister packs & 10 chewable tablets in 1 x10 blister

3.6 mg strength



5.4 mg strength



16 mg strength

