

APOQUEL ad us. vet., comprimés pelliculés

Médicament dermatologique pour chiens

Composition

<i>Principe actif:</i>	Oclacitinib (ut Oclacitinib maleatum) Comprimés pelliculés de 3.6 mg, 5.4 mg ou 16 mg d'occlacitinib sous forme de maléate d'occlacitinib.
<i>Excipients:</i>	Excip. pro compresso obducto
<i>Forme galénique:</i>	Comprimés pelliculés pour utilisation orale

Aspect des comprimés: Comprimés pelliculés de couleur blanche à crème, de forme oblongue avec une rainure de fractionnement sur les deux faces et l'impression suivante:

Comprimés pelliculés de 3.6 mg: «S» et le logo «AQ»;

Comprimés pelliculés de 5.4 mg: «M» et le logo «AQ»;

Comprimés pelliculés de 16 mg: «L» et le logo «AQ».

Propriétés / Effets

L'occlacitinib est un inhibiteur des Janus kinases (JAK). Les Janus kinases sont des tyrosine- kinases cytoplasmiques qui sont entre autres associées aux récepteurs des cytokines. L'occlacitinib peut inhiber la fonction d'un grand nombre de cytokines qui dépendent de l'activité enzymatique des JAK. Les cytokines cibles de l'occlacitinib sont les cytokines pro-inflammatoires ou qui jouent un rôle dans les réactions allergiques / le prurit. Cependant, l'occlacitinib peut également avoir des effets sur d'autres cytokines (p. ex. celles qui sont impliquées dans la défense immunitaire ou dans l'hématopoïèse) et il peut donc induire des effets indésirables.

L'occlacitinib n'est ni un corticostéroïde, ni un antihistaminique.

Pharmacocinétique

Après administration orale, le maléate d'occlacitinib est rapidement et bien absorbé. Le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique (t_{max}) est de moins d'1 heure. La biodisponibilité absolue du maléate d'occlacitinib est de 89%. L'état prandial du chien n'a pas d'influence significative sur la vitesse ou l'ampleur de l'absorption.

La clairance corporelle totale de l'occlacitinib est faible et s'élève à 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 est de 942 ml/kg

de poids corporel. Après administration intraveineuse et orale, les demi-vies terminales sont similaires et s'élevèrent respectivement à 3.5 et 4.1 heures. L'oclacitinib se caractérise par une faible liaison aux protéines plasmatiques: à des concentrations de 10 à 1000 ng/ml, 66.3% à 69.7% du médicament se trouve sous forme liée.

Chez le chien, l'oclacitinib est dégradé en différents métabolites. Un des principaux métabolites oxydatifs a été identifié dans le plasma et dans l'urine.

La proportion principale de la clairance de l'oclacitinib repose sur sa métabolisation; l'excrétion biliaire et rénale de la substance mère n'est qu'insignifiante.

L'inhibition des enzymes cytochromes P450 canines par l'oclacitinib est minime: la concentration inhibitrice moyenne (IC_{50}) est 50 fois supérieure à la concentration plasmatique maximale moyenne C_{max} (333 ng/ml ou 0.997 μ M) après administration orale de 0.6 mg/kg chez le chien. Par conséquent, le risque d'interactions avec le métabolisme d'autres médicaments a été classé comme faible.

Aucune accumulation n'a pu être observée dans le sang des chiens qui ont été traités pendant 6 mois.

Indications

Chez le chien,

- pour le traitement du prurit consécutif à une dermatite allergique.
- pour le traitement des manifestations cliniques d'une dermatite atopique.

Posologie / Mode d'emploi

Pour utilisation orale.

La posologie d'Apoquel est de 0.4 à 0.6 mg maximum d'oclacitinib par kg de poids corporel deux fois par jour, ceci jusqu'à 14 jours; la posologie est ensuite réduite à une fois par jour (traitement d'entretien: 0.4 à 0.6 mg maximum/kg PC 1x par jour).

Un traitement d'entretien à long terme doit, s'il s'avère nécessaire, reposer sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Les comprimés peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

Tableau posologique pour déterminer le nombre de comprimés nécessaires. Les comprimés pelliculés présentent une rainure de fractionnement et peuvent être partagés en deux.

Poids corporel du chien (kg)	Nombre de comprimés d'Apoquel à administrer		
	3.6 mg	5.4 mg	16 mg
3.0 – 4.4	0.5	-	-
4.5 – 5.9	-	0.5	-
6.0 – 8.9	1	-	-
9.0 – 13.4	-	1	-
13.5 – 19.9	-	-	0.5
20.0 – 26.9	-	2	-
27.0 – 39.9	-	-	1
40.0 – 54.9	-	-	1.5
55.0 – 80.0	-	-	2

Surdosage

Apoquel a été administré à des posologies de 0.6 mg/kg/j, 1.8 mg/kg/j et 3.0 mg/kg/j pendant une durée totale de 26 semaines à des chiens beagles en bonne santé âgés d'un an à raison de 2x/jour pendant les 6 premières semaines puis d'1x/jour pendant 20 semaines.

Les observations cliniques suivantes ont été considérées comme susceptibles d'être liées au traitement par l'oclacitinib: alopecie (locale), papillomes, dermatite, érythème, abrasions et formation de croûtes, «kystes» interdigitaux et œdèmes des pattes.

Avec des doses croissantes, la fréquence et le nombre de furonculoses interdigitales secondaires ont augmenté. Une lymphadénopathie impliquant les ganglions lymphatiques périphériques a été observée dans tous les groupes et avec une fréquence augmentant avec la dose. La lymphadénopathie a fréquemment été observée en association à une furonculose interdigitale. Les papillomes sont vraisemblablement apparus à cause du traitement, mais toutefois indépendamment de la posologie.

Il n'existe pas d'antidote spécifique contre l'oclacitinib. En cas de surdosage, le chien doit être traité de façon symptomatique.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à l'oclacitinib ou à l'un des excipients des comprimés.

Ne pas utiliser chez les chiens d'un âge inférieur à 12 mois ou d'un poids inférieur à 3 kg.

Ne pas utiliser chez les chiens présentant une immunosuppression confirmée, comme p.ex. lors d'hypercorticisme surrénalien, ou chez les chiens présentant une néoplasie maligne progressive confirmée, car aucune étude n'a été effectuée dans ces cas.

Précautions

L'oclocitinib module le système immunitaire et peut augmenter la susceptibilité aux infections et aggraver les conditions néoplasiques. Les chiens qui reçoivent des comprimés d'Apoquel doivent donc être surveillés en ce qui concerne le développement d'infections/infestations et de néoplasies.

Avant le traitement par l'oclocitinib d'un prurit se produisant lors d'une dermatite allergique, les causes sous-jacentes (p. ex. dermatite allergique consécutive aux piqûres de puces, dermatite de contact, hypersensibilité alimentaire) doivent être recherchées et traitées. En outre, les facteurs tels que les infections bactériennes ou fongiques ainsi que les infestations parasitaires (p. ex. puces, gale et démodécie) doivent être identifiés et traités.

Si les chiens sont traités pendant une durée prolongée, la formule sanguine et les paramètres biochimiques sériques doivent être régulièrement contrôlés en raison des répercussions potentielles sur certains paramètres biologiques d'importance pour la pathologie et la clinique (voir les rubriques «Effets indésirables» et «Propriétés / Effets»).

La fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée lors d'un traitement à long terme associé p. ex. à des antiparasitaires, à des principes actifs antimicrobiens, à des anti-inflammatoires ou à d'autres immunomodulateurs.

Utilisation pendant la gestation ou la lactation

La sécurité de l'oclocitinib n'a été évaluée ni chez les mâles reproducteurs, ni chez les chiennes gravides ou qui allaitent. L'utilisation de l'oclocitinib chez les chiennes gravides ou qui allaitent ainsi que chez les chiens utilisés pour l'élevage est donc déconseillée.

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents observés au cours des études cliniques sont répertoriés dans le tableau suivant en comparaison au placebo:

	Effets indésirables au cours des études sur la dermatite atopique jusqu'au 16 ^e jour		Effets indésirables au cours des études sur le prurit jusqu'au 7 ^e jour	
	Apoquel (n=152)	Placebo (n=147)	Apoquel (n=216)	Placebo (n=220)
Diarrhée	4.6%	3.4%	2.3%	0.9%
Vomissement	3.9%	4.1%	2.3%	1.8%
Anorexie	2.6%	0%	1.4%	0%
Nouvelle tuméfaction cutanée ou sous-cutanée	2.6%	2.7%	1.0%	0%
Léthargie	2.0%	1.4%	1.8%	1.4%
Polydipsie	0.7%	1.4%	1.4%	0%

Après le 16^e jour, sans comparaison à un groupe placebo, les signes cliniques anormaux suivants ont été observés chez plus de 1% des chiens traités par l'ocacitinib: pyodermie, tuméfactions cutanées non spécifiques, otite, histiocytome, cystite, infections cutanées par des levures, pododermatite, lipome, lymphadénopathie, nausées, augmentation de l'appétit et agressivité.

Les modifications de paramètres sanguins, liées au traitement se sont limitées à une augmentation du taux moyen de cholestérol sérique et à une diminution du nombre moyen de leucocytes; toutes les valeurs moyennes sont cependant restées dans l'intervalle de référence du laboratoire. La diminution du nombre moyen de leucocytes observée chez les chiens traités par l'ocacitinib n'a pas été progressive et elle a concerné tous les types de globules blancs (neutrophiles, éosinophiles et monocytes) excepté les lymphocytes. Aucune de ces modifications n'a été cliniquement significative.

Au cours d'une étude de laboratoire, un développement de papillomes a été observé chez une série de chiens. Très rarement, de l'anémie et des lymphomes ont été rapportés lors de déclarations spontanées. Voir la rubrique «Précautions» au sujet de la susceptibilité aux infections et aux affections néoplasiques.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante:

- Très fréquent (effets indésirables chez plus de 1 animal sur 10 au cours d'un traitement).
- Fréquent (chez plus de 1 animal mais chez moins de 10 animaux sur 100).
- Occasionnel (chez plus de 1 animal mais chez moins de 10 animaux sur 1'000).
- Rare (chez plus de 1 animal mais chez moins de 10 animaux sur 10'000).
- Très rare (chez moins de 1 animal sur 10'000, y compris les cas isolés).

Interactions

Au cours des études cliniques, l'oclacitinib a été administré simultanément à d'autres préparations vétérinaires fréquemment utilisées telles que des médicaments antiparasitaires internes ou externes, des antimicrobiens et des anti-inflammatoires. Aucune interaction n'a alors pu être observée.

Au cours d'une étude avec des chiots non vaccinés de 16 semaines qui avaient été traités par l'oclacitinib, une réponse immunitaire sérologique adéquate a été obtenue lors de la vaccination consécutive avec des vaccins vivants modifiés contre le parvovirus et le virus de la maladie de Carré ainsi qu'avec un vaccin antirabique inactivé. Une réponse immunitaire sérologique inadéquate a été obtenue avec un vaccin vivant modifié contre le virus para-influenza canin.

L'importance clinique de ces effets observés chez les animaux qui sont vaccinés pendant un traitement par l'oclacitinib n'est pas claire.

Remarques particulières

Conservation

Conserver les médicaments hors de la portée des enfants.

Conserver en dessous de 25 °C.

Stabilité des comprimés partagés en deux: 3 jours (après les avoir replacés dans leur emballage thermoformé et remis dans leur boîte).

Ne plus utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage sous la mention «Exp.».

Mesures de précaution pour l'utilisateur

Les mains doivent être lavées après l'administration d'Apoquel. Le principe actif ne doit pas entrer en contact avec les yeux.

En cas d'ingestion accidentelle des comprimés pelliculés Apoquel, un médecin doit être immédiatement consulté et la présente notice d'emballage doit lui être présentée.

Numéro d'autorisation

Swissmedic 63'087 (B)

Code ATCvet: QD11AH90

Emballages

Comprimés pelliculés de 3.6 mg: emballages de 20, 50 ou 100 pièces.

Comprimés pelliculés de 5.4 mg: emballages de 20, 50 ou 100 pièces.

Comprimés pelliculés de 16 mg: emballages de 20, 50 ou 100 pièces.

Titulaire de l'autorisation

Zoetis Schweiz GmbH, Delémont

Mise à jour de l'information

Février 2020