

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Apoquel 3,6 mg Comprimés pelliculés pour chien  
Apoquel 5,4 mg Comprimés pelliculés pour chien  
Apoquel 16 mg Comprimés pelliculés pour chien

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **Substance active :**

Chaque comprimé pelliculé contient :

Apoquel 3,6 mg :	3,6 mg d'oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib)
Apoquel 5,4 mg :	5,4 mg d'oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib)
Apoquel 16 mg :	16 mg d'oclacitinib (sous forme de maléate d'oclacitinib)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés, blanc à blanc cassé, de forme oblongue avec une ligne de sécabilité sur les deux côtés marqués par les lettres "AQ" et "S", "M" ou "L" sur les deux côtés. Les lettres "S", "M" et "L" se réfèrent aux différents dosages des comprimés: "S" sur les comprimés 3,6 mg, "M" sur les comprimés 5,4 mg, et "L" sur les comprimés de 16 mg.

Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Espèces cibles**

Chiens

### **4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles**

Chez le chien, traitement du prurit associé aux dermatites allergiques.

Chez le chien, traitement des manifestations cliniques de la dermatite atopique.

### **4.3 Contre-indications**

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 12 mois ou moins de 3 kg.

Ne pas utiliser chez les chiens présentant des signes d'immunosuppression, comme l'hypercorticisme, ou d'affections malignes évolutives car la substance active n'a pas été évaluée dans ces cas.

### **4.4 Mises en garde particulières <à chaque espèce cible>**

Aucune

## 4.5 Précautions particulières d'emploi

### Précautions particulières d'emploi chez l'animal :

L'oclacitinib module la réponse du système immunitaire et peut augmenter la sensibilité des animaux aux infections et aggraver les conditions néoplasiques. Le développement d'infections et de tumeurs doit donc être surveillé chez les chiens recevant Apoquel.

Lors du traitement du prurit associé aux dermatites allergiques avec de l'oclacitinib, rechercher et traiter systématiquement les causes sous-jacentes (par exemple dermatite allergique aux piqures de puces, dermatite de contact, l'hypersensibilité alimentaire). En outre, en cas de dermatites allergiques et de dermatite atopique, il est recommandé de rechercher et de traiter les complications, comme les infections bactériennes, fongiques ou les infestations parasitaires (par exemple, les puces et la gale).

Etant donnée la possible modification de certains paramètres biologiques (voir rubrique 4.6), un suivi périodique incluant une numération et formule sanguine ainsi qu'un bilan biochimique sérique est recommandé lors d'usage à long terme chez le chien.

### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux :

Se laver les mains après administration.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

## 4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Les effets indésirables fréquents observés jusqu'au 16<sup>ème</sup> jour pendant les essais terrain sont listés dans le tableau suivant:

	Effets indésirables observés dans l'étude « Dermatite Atopique » jusqu'au 16 <sup>ème</sup> jour		Effets indésirables observés dans l'étude « prurit » jusqu'au 7 <sup>ème</sup> 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 masse 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<sup>ème</sup> jour, les effets indésirables suivants ont été observés :

- pyodermites et masses dermiques non spécifiées ont été observées très fréquemment ;
- otites, vomissements, diarrhées, histiocytomes, cystites, dermatites fongiques, pododermatites, lipomes, polydipsie, lymphadénopathies, nausées, augmentation de l'appétit et agressivité ont été observés fréquemment.

Les variations de paramètres de biologie clinique liées au traitement étaient limitées à une augmentation du cholestérol sérique moyen et une diminution de la numération leucocytaire moyenne, cependant, toutes les valeurs moyennes sont restées dans l'intervalle de valeurs usuelles du laboratoire. La diminution de la numération leucocytaire moyenne observée chez les chiens traités avec de l'oclacitinib n'était pas progressive, et a touché tous les types de globules blancs (neutrophiles, éosinophiles et monocytes), excepté les lymphocytes. Aucun changement pour ces paramètres de biologie clinique n'est apparu cliniquement significatif.

Le développement de papillomes a été constaté chez de nombreux chiens, lors d'une étude de laboratoire.

De l'anémie et des lymphomes ont été rapportés très rarement lors de déclarations spontanées.

En ce qui concerne la sensibilité aux infections et aux affections néoplasiques, voir la rubrique 4.5.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit:

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités).
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités).
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités).
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités).
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

#### **4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte**

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et lactation, ni chez les mâles reproducteurs, par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation, la lactation ou chez les chiens destinés à la reproduction.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée lors des études terrain où l'oclacitinib a été administré de façon concomitante avec d'autres médicaments vétérinaires tels que des antiparasitaires internes ou externes, des antibiotiques et des anti-inflammatoires.

L'impact de l'administration d'oclacitinib sur la vaccination avec des vaccins vivants modifiés, du parvovirus canin (CPV), du virus de la maladie de Carré (CDV) et parainfluenza canin (CPI) et le vaccin antirabique inactivé (RV), sur des chiots naïfs de 16 semaines a été étudié. Une réponse immunitaire adéquate (sérologie) à la vaccination au CPV et au CDV a été obtenue quand les chiots ont reçu 1,8 mg / kg de poids corporel (pc) d'oclacitinib deux fois par jour pendant 84 jours. Cependant, les résultats de cette étude ont montré une diminution de la réponse sérologique à la vaccination contre le virus CPI et contre le RV chez les chiots traités avec de l'oclacitinib par rapport aux témoins non traités. La pertinence clinique de ces effets observés pour les animaux vaccinés, durant un traitement à l'oclacitinib (conformément à la posologie recommandée) n'est pas claire.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Voie orale.

##### Dosage et schéma de traitement:

La dose initiale recommandée est de 0,4 à 0,6 mg d'oclacitinib / kg de poids corporel, administrée par voie orale, deux fois par jour jusqu'à 14 jours.

Pour un traitement d'entretien, la même dose (0,4 à 0,6 mg d'oclacitinib / kg de poids corporel) doit être administrée une fois par jour. La nécessité du maintien du traitement à long-terme devrait être basée sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Ces comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Le tableau de dosage ci-dessous montre le nombre de comprimés nécessaires. Les comprimés sont sécables le long de la ligne de sécabilité.

Poids corporel (kg) du chien	Dosage et nombre de comprimés à administrer:		
	Apoquel 3,6 mg comprimés	Apoquel 5,4 mg comprimés	Apoquel 16 mg comprimés
3,0–4,4	½		
4,5–5,9		½	
6,0–8,9	1		
9,0–13,4		1	
13,5–19,9			½
20,0–26,9		2	
27,0–39,9			1
40,0–54,9			1½
55,0–80,0			2

#### 4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Les comprimés d'oclacitinib ont été administrés à des chiens Beagles, âgés d'un an, en bonne santé, deux fois par jour pendant 6 semaines, suivi une fois par jour pendant 20 semaines, à la dose de 0,6 mg / kg de poids corporel, 1,8 mg / kg de poids corporel, et 3,0 mg / kg de poids corporel pendant 26 semaines.

Les observations cliniques considérées comme susceptibles d'être liées au traitement avec de l'oclacitinib incluaient: alopecie (locale), papillome, dermatite, érythème, abrasions et croûtes, "kystes" interdigitaux et un œdème des pieds.

Les lésions de dermatite ont été principalement secondaires au développement d'une furonculose interdigitée sur une ou plusieurs pattes au cours de l'étude, avec un nombre et une fréquence d'observation qui augmentaient avec la dose. Une lymphadénopathie des nœuds lymphatiques périphériques a été observée dans tous les groupes, avec une fréquence augmentant avec la dose, et a souvent été associée à une furonculose interdigitée.

Le papillome était considéré comme lié au traitement, mais pas lié à la dose.

Il n'existe pas d'antidote spécifique et en cas de signes de surdosage les chiens doivent être traités avec un traitement symptomatique.

#### 4.11 Temps d'attente

Sans objet.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Agents pour la dermatite, à l'exception des corticostéroïdes.  
Code ATCvet : QD11AH90.

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'oclacitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK). Il peut inhiber le fonctionnement d'un grand nombre de cytokines dépendant de l'activation des enzymes JAK. Les cytokines cibles de l'oclacitinib sont les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines jouant un rôle dans la réponse allergique et le prurit. Cependant l'oclacitinib peut aussi avoir des effets sur d'autres cytokines (par exemple celles impliquées dans la défense immunitaire ou dans l'hématopoïèse) pouvant être à l'origine d'effets non souhaités.

## 5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Après administration orale chez le chien, le maléate d'oclacitinib est rapidement et bien absorbé, avec un pic de concentration plasmatique ( $T_{max}$ ) atteint en moins de 1 heure. La biodisponibilité absolue du maléate d'oclacitinib était de 89%. L'état prandial du chien n'affecte pas significativement le taux ou la mesure de son absorption.

La clairance corporelle totale de l'oclacitinib du plasma était faible - 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. Après administration intraveineuse et orale, les  $t_{1/2s}$  terminaux étaient similaires à 3,5 et 4,1 heures respectivement. La fixation aux protéines plasmatiques de l'oclacitinib est faible, allant de 66,3% à 69,7%, dans du plasma canin enrichi pour des concentrations nominales allant de 10 à 1000 ng/ml.

L'oclacitinib est métabolisé chez le chien en différents métabolites. Le principal métabolite oxydatif a été identifié dans le plasma et l'urine.

La voie de clairance majeure est la métabolisation, avec des contributions mineures des voies d'élimination rénale et biliaire. L'inhibition du cytochrome P450 canin est minimale avec une  $CI_{50}$  50 fois supérieure à la  $C_{max}$  moyenne observée (333 ng/ml ou 0,997  $\mu$ M) après l'administration orale de 0,6 mg/kg de poids corporel lors de l'étude d'innocuité sur l'espèce cible. Aussi, le risque d'interaction médicamenteuse est très faible.

Aucune accumulation n'a été observée dans le sang des chiens traités pendant 6 mois avec de l'oclacitinib.

## 6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimé :

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Glycolate d'amidon sodique

#### Pelliculage :

Lactose monohydraté  
Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 400 (E1521)

### 6.2 Incompatibilités majeures

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente pour les plaquettes thermoformées : 2 ans.

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente pour les flacons : 18 mois.

Tous les demi-comprimés restants doivent être jetés après 3 jours.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver en dessous de 25 ° C.

Tout demi-comprimé restant doit être replacé dans la plaquette thermoformée ouverte et stocké dans la boîte en carton d'origine, ou dans le flacon en polyéthylène haute densité (pour un maximum de 3 jours).

#### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Tous les comprimés sont soit emballés dans des plaquettes thermoformées en aluminium / PVC / Aclar (chaque plaquette thermoformée contenant 10 comprimés pelliculés) emballées dans une boîte en carton extérieure, soit contenus dans un flacon blanc en polyéthylène haute densité muni d'une fermeture sécurité enfant. Boîte de 20, 50 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Zoetis Belgium SA  
Rue Laid Burniat 1  
1348 Louvain-la-Neuve  
BELGIQUE

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/2/13/154/001 (1 x 20 comprimés, 3,6 mg)  
EU/2/13/154/007 (1 x 50 comprimés, 3,6 mg)  
EU/2/13/154/002 (1 x 100 comprimés, 3,6 mg)  
EU/2/13/154/010 (20 comprimés, 3,6 mg)  
EU/2/13/154/011 (50 comprimés, 3,6 mg)  
EU/2/13/154/012 (100 comprimés, 3,6 mg)  
EU/2/13/154/003 (1 x 20 comprimés, 5,4 mg)  
EU/2/13/154/008 (1 x 50 comprimés, 5,4 mg)  
EU/2/13/154/004 (1 x 100 comprimés, 5,4 mg)  
EU/2/13/154/013 (20 comprimés, 5,4 mg)  
EU/2/13/154/014 (50 comprimés, 5,4 mg)  
EU/2/13/154/015 (100 comprimés, 5,4 mg)  
EU/2/13/154/005 (1 x 20 comprimés, 16 mg)  
EU/2/13/154/009 (1 x 50 comprimés, 16 mg)  
EU/2/13/154/006 (1 x 100 comprimés, 16 mg)  
EU/2/13/154/016 (20 comprimés, 16 mg)  
EU/2/13/154/017 (50 comprimés, 16 mg)  
EU/2/13/154/018 (100 comprimés, 16 mg)

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 12/09/2013

Date du dernier renouvellement : 26/07/2018

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu/>).

#### **INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.