

Comprimés aromatisés^{MC} Deramaxx^{MC} (déracoxib)

Anti-inflammatoire non stéroïdien

DERAMAXX^{MC} (déracoxib) est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe des coxibs. La formule chimique du déracoib est la suivante : 4-[5-(3-difluoro-4-méthoxyphényl)-(difluorométhyl)-1H-pyrazole-1-yl] benzènesulfonamide; on le désigne aussi comme un pyrazole diarylique de substitution.

Les Comprimés aromatisés^{MC} DERAMAXX^{MC} sont ronds, biconvexes et sécables en leur centre; ils contiennent du déracoib formulé avec un aromatisant à saveur de bœuf. Chaque dosage est formulé en vue de fournir une dose établie en fonction du poids de l'animal, pour le soulagement de la douleur aiguë ou chronique.

INDICATIONS :

Les Comprimés aromatisés DERAMAXX sont indiqués pour le soulagement de la douleur et de l'inflammation associées à la chirurgie orthopédique. DERAMAXX est également indiqué pour le traitement de la douleur chronique et de la boiterie associées à l'ostéoartrrose.

DERAMAXX est destiné pour un usage chez le chien seulement.

PHARMACOLOGIE :

Mode d'action

Dans les études de pharmacologie, le déracoib a manifesté une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Le déracoib atténue la douleur et l'inflammation associées à la chirurgie orthopédique ou à l'ostéoartrrose par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, et principalement par l'inhibition de l'isoenzyme inducible de la cyclo-oxygénase (cyclo-oxygénase-2, ou COX-2). La COX-2 est responsable de la synthèse des médiateurs inflammatoires de la douleur et de l'inflammation. La cyclo-oxygénase-1 (COX-1) est l'enzyme qui a pour rôle de faciliter les processus physiologiques constitutifs (p. ex., l'agrégation plaquettaire, la protection de la muqueuse de l'estomac et la perfusion rénale). Les deux isoformes de la cyclo-oxygénase sont exprimées de façon constitutive dans le rein du chien. Aux doses recommandées, le déracoib n'induit pas l'inhibition de la COX-1, de sorte qu'on le considère comme un inhibiteur de la COX-2. Le déracoib a inhibé la production de PGE₂ induite par la COX-2 dans du sang complet stimulé par un lipopolysaccharide (chien, humains). Des doses plus élevées ont été requises pour inhiber la production de thromboxanes induite par la COX-1 dans du sang complet (chiens, humains). Cette sélectivité pour la COX-2 a également été démontrée dans un système faisant appel à des enzymes clonées de COX-1 et COX-2 provenant de chiens. La pertinence clinique de cette information recueillie *in vitro* n'a toutefois pas été entièrement élucidée.

Pharmacocinétique

Paramètre	Valeur (dose utilisée dans l'ostéoartrrose)	Valeur (dose utilisée pour soulager la douleur postopératoire)
T _{max} (h)	1,5	2
C _{max} (µg/mL)	0,58	1,39
t _{1/2} (h)	~ 3	~ 3,7
V _d (L/kg)	~ 1,5	~ 1,5
ASC ₀₋₂₄ (µg/mLh)	4,88	12,71

Lorsqu'il est administré par la voie orale, le déracoib est absorbé rapidement. Le déracoib se lie à plus de 90 % aux protéines plasmatiques. La principale voie d'élimination du déracoib est la biotransformation hépatique, laquelle produit quatre principaux métabolites, dont deux sont des produits de l'oxydation et de la o-déméthylation. La plus grande partie du déracoib est excrétée dans les fèces sous la forme du médicament d'origine et d'un métabolite o-déméthylé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :

La dose quotidienne des Comprimés aromatisés DERAMAXX doit être administrée en une dose unique, avec ou sans aliments. Les comprimés sont sécables et la posologie doit être déterminée par paliers d'un demi-comprimé.

Douleur et inflammation post-opératoires : 3 à 4 mg/kg/jour au besoin, pendant un maximum de 7 jours. Si un analgésique supplémentaire est requis durant les premières 24 heures suivant la chirurgie, l'usage d'un analgésique autre qu'un AINS peut être nécessaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section *Contre-indications*. Il est déconseillé d'administrer Deramaxx à des chiens pesant moins de 3,1 kg pour le soulagement de la douleur et de l'inflammation post-opératoire.

Douleur et inflammation associées à l'ostéoartrrose : 1 à 2 mg/kg/jour. La posologie doit être ajustée chez chaque patient afin d'administrer la dose minimale efficace procurant une réponse clinique satisfaisante. Il est déconseillé d'administrer Deramaxx à des chiens pesant moins de 6,3 kg pour le traitement de la douleur et de l'inflammation associées à l'ostéoartrrose.

CONTRE-INDICATIONS :

Comme pour tout autre agent anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), l'administration de ce médicament est déconseillée dans les circonstances suivantes :

- en présence d'une ulcération gastro-intestinale, d'une maladie rénale, d'un trouble hépatique, d'une hypoprotéinémie, de déshydratation ou de cardiopathie;
- en présence d'une hypersensibilité connue au déracoib;
- en cas d'usage concomitant d'un autre AINS ou de corticostéroïdes.

PRÉCAUTIONS :

Aucune restriction liée à la race n'a été identifiée.

Non approuvé pour l'usage chez les chats.

Pour usage vétérinaire seulement.

L'innocuité de ce médicament n'a pas été établie chez les chiens âgés de moins de 4 mois.

Il convient d'effectuer un suivi chez les chiens traités afin de déterminer la présence d'effets indésirables, la sensibilité au médicament étant variable d'un animal à l'autre. Les réactions indésirables aux AINS sont des troubles gastro-intestinaux, une toxicité rénale et hépatique, ainsi que des anomalies d'ordre hématologique, neurologique et dermatologique. En cas d'effets gastro-intestinaux ou autres, le traitement devrait être interrompu.

DERAMAXX doit être utilisé avec prudence chez les chiens qui présentent une hypersensibilité connue à d'autres AINS.

L'innocuité n'a pas été établie chez les chiens de reproduction ni chez les chiennes gestantes ou allaitantes; par conséquent, le déracoib ne devrait pas être utilisé chez ces animaux.

Comme c'est le cas pour tous les AINS, il est recommandé de procéder à un examen vétérinaire complet comprenant un profil biochimique et hématologique avant l'amorce du traitement, et périodiquement par la suite pendant toute la durée du traitement.

Bien que les AINS réduisent la synthèse des prostaglandines qui stimulent l'inflammation, ils peuvent aussi inhiber la synthèse des prostaglandines qui sont nécessaires à un fonctionnement normal. Ces effets secondaires anti-prosta-

glandines peuvent entraîner une maladie significative du point de vue clinique chez les patients qui souffrent d'une maladie sous-jacente ou préexistante sous souvent chez les patients sains. Les AINS pourraient par conséquent révéler la présence d'une maladie jusque-là non diagnostiquée en raison de l'absence de signes cliniques. Les patients souffrant d'une maladie rénale, par exemple, peuvent subir une exacerbation ou une décompensation de leur maladie rénale au cours de la thérapie par les AINS.

Un processus de surveillance approprié doit être mis en place pendant toutes les procédures chirurgicales. On devrait notamment envisager l'usage de fluides parentéraux pour maintenir la tension artérielle pendant la chirurgie, afin de réduire le risque de complications rénales lorsqu'on utilise des AINS en phase préopératoire chez les chiens.

L'usage concomitant des comprimés DERAMAXX et d'autres médicaments qui se lient aux protéines n'a pas été étudié chez le chien. Il faut par conséquent agir avec prudence lorsqu'on administre ce médicament avec d'autres médicaments qui se lient aux protéines en raison du risque de concurrence pour la liaison; des ajustements posologiques pourraient être requis. Comme le recours à une thérapie concomitante par les diurétiques accroît le risque de toxicité des AINS, l'utilisation de Deramaxx est déconseillée chez les patients qui reçoivent une telle thérapie.

MISE EN GARDE :

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. En cas d'ingestion accidentelle, appeler un médecin.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Étude clinique – douleur et inflammation post-opératoires

Deux cent sept (207) chiens admis à des hôpitaux vétérinaires pour le traitement de dommages au ligament croisé cranial ont été répartis aléatoirement en deux groupes recevant des comprimés DERAMAXX ou un placebo. L'administration des médicaments a débuté en soirée la veille de la chirurgie et s'est poursuivie après la chirurgie à raison d'une dose quotidienne pendant six jours. Des chiens de 43 races différentes âgés entre 1 et 15 ans et pesant entre 3,2 et 64,1 kg ont été inclus dans l'analyse de l'innocuité. Le tableau qui suit montre le nombre de chiens chez qui les différentes manifestations cliniques ont été observées.

Manifestations anormales observées après une chirurgie orthopédique dans le cadre d'une étude clinique

Observation clinique	DERAMAXX N=105	Placebo N=102
Vomissements	11	7
Diarrhée et selles molles	6	7
Selles sanglantes	4	0
Hématurie	2	0
Dermatite humide	1	0
Otite externe	2	0
Anorexie	0	1
Mort	0	1

On n'a observé aucun signe de troubles de l'hémostase ou de la coagulation sanguine chez les chiens traités. Les résultats de cette étude montrent que les comprimés DERAMAXX sont bien tolérés lorsqu'ils sont administrés à raison de 3 à 4 mg/kg par jour pendant 7 jours pour soulager la douleur après une chirurgie orthopédique.

Étude clinique – douleur arthrosique et inflammation

Deux cent neuf (209) chiens appartenant à des clients et présentant des signes cliniques et radiographiques d'ostéoartrrose ont été admis dans cette étude à l'aveugle contrôlée par placebo. Les comprimés ont été administrés par le propriétaire à raison d'environ 1 à 2 mg/kg par jour pendant 43 jours consécutifs. DERAMAXX a été bien toléré. Également la fréquence des réactions cliniques indésirables était comparable chez les animaux traités par DERAMAXX et chez ceux ayant reçu le placebo. Au total, 209 chiens de 41 races, âgés entre 1 et 14 ans et pesant entre 7,7 et 80,5 kg ont été inclus dans l'analyse de l'innocuité. Le tableau qui suit montre le nombre de chiens chez qui les différentes manifestations cliniques ont été observées.

Manifestations anormales observées chez les animaux souffrant d'ostéoartrrose dans le cadre d'une étude clinique

Observation clinique	DERAMAXX N=105	Placebo N=104
Vomissements	4	4
Diarrhée/selles molles	4	3
Anorexie	2	3
Perte de poids	1	2
Convulsions	2*	2
Dépression	1	0
Collapsus/stupeur	1	0
Léthargie	1	4
Pyodermie/dermatite	2	2
Boiterie	0	1
Hausse de la phosphatase alcaline et de l'ALT	1	0
Hausse de l'AST et de la GGT	0	1
Splénomégalie	1**	0

* L'un de ces chiens a été retiré de l'étude le 28^e jour après un bref épisode épileptiforme. Une analyse de laboratoire de suivi a révélé une neutrophilie, une légère réduction du nombre de globules rouges, une panhypoprotéinémie associée à une hypocalcémie et une hypercholestérolémie. Le chien s'est complètement rétabli.

** Ce chien présentait au début de l'étude des signes d'anorexie et de léthargie et une hausse du nombre de globules blancs, de l'amylase et de l'AST. Le chien a été retiré de l'étude au 17^e jour pour cause d'anorexie, de faiblesse, de suspicion de diarrhée et de splénomégalie et est mort un mois après avoir été retiré de l'étude. Des analyses de laboratoire de suivi ont révélé de l'hypoalbuminémie, de l'hypocalcémie, de l'hyperphosphatémie, une hausse de l'AST, une neutrophilie et une anémie non régénérative. Le traitement de suivi comprenait d'autres anti-inflammatoires et des antibiotiques.

Le temps de saignement de la muqueuse buccale était normal dans les deux groupes. Les résultats de cette étude montrent que les comprimés DERAMAXX sont bien tolérés lorsqu'ils sont administrés à raison de 1 à 2 mg/kg par jour pour soulager la douleur et l'inflammation associées à l'ostéoartrrose.

ÉTUDES D'INNOUITÉ :

Quatre études d'innocuité ont été effectuées sur le déracoib en capsules de gélatine; sous cette forme, la biodisponibilité est de 20 % inférieure à celle des comprimés.

Dans une étude de tolérabilité, des doses de 10 à 100 mg/kg, soit jusqu'à 25 fois la posologie recommandée, n'ont pas causé le décès des chiens. Les chiens ont reçu des doses de 10, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour de déracoib micronisé sous forme de capsules de gélatine pendant 14, 11, 11 ou 9 jours, respectivement. Ces expositions n'ont pas entraîné de toxicité hépatobiliaire ou rénale. Des signes cliniques associés

à des lésions intestinales, ainsi que du méléna et des vomissements ont fait suite à des expositions de 25 à 100 mg/kg (6,25-25X). Les changements macroscopiques et microscopiques observés dans le groupe recevant 10 mg/kg/jour ont été une congestion diffuse modérée du tissu lymphoïde associé au tube digestif et une ulcération intestinale microscopique chez un chien, et de petites érosions intestinales chez un autre. Des changements intestinaux macroscopiques (érosions et ulcères de petite taille) sont survenus chez un chien dans chacun des groupes recevant 25 et 50 mg/kg/jour; le chien recevant 50 mg/kg/jour présentait lui aussi des ulcères gastriques. À 100 mg/kg/jour, tous les chiens présentaient des ulcères gastriques et de petites érosions/ulcérations intestinales. La gravité des lésions gastro-intestinales allait en s'accroissant avec la dose; celles-ci étaient attribuables à l'inhibition non spécifique de la COX-1.

Dans le cadre de trois études distinctes en laboratoire, le déracoib micronisé sous forme de capsules de gélatine s'est révélé sécuritaire aux doses thérapeutiques lorsqu'il a été administré quotidiennement à des chiens pendant un, trois ou six mois. Dans les études sur un et trois mois (dans lesquelles les chiens ont reçu 0, 2, 4 ou 8 mg/kg/jour), aucun effet lié au traitement n'a été signalé dans tous les groupes de sujets exposés. Dans l'étude sur 3 mois, un chien mâle qui recevait 8 mg/kg est mort de septicémie bactérienne consécutive à un abcès rénal. Dans l'étude s'échelonnant sur 6 mois, les chiens ont reçu 0, 2, 4, 8 ou 10 mg/kg/jour. Il y a eu une incidence accrue des kystes interdigitaux chez les animaux traités, par rapport à ceux du groupe témoin. De légères élévations des valeurs moyennes de l'azote uréique du sang se sont révélées être observées dans les groupes ayant reçu 8 et 10 mg/kg; aucun changement du taux de créatinine n'a été observé. Des changements rénaux légers caractérisés par la dégénération/régénération et l'atrophie et la dilatation des tubules rénaux ont été observés chez deux des quatre chiens mâles recevant 10 mg/kg. Aucune anomalie n'a été observée dans la sphère hépatobiliaire, les reins, l'appareil gastro-intestinal ou la coagulation sanguine aux doses de 2 à 8 mg/kg, qui induisent une activité sélective à l'endroit de la COX-2.

Dans une étude d'une durée de 6 mois, les chiens ont reçu des comprimés DERAMAXX à raison de 0, 2, 4, 6, 8 et 10 mg/kg avec des aliments une fois par jour pendant 6 mois consécutifs. Il n'y a pas eu de selles anormales ni de constatations anormales émanant de l'examen clinique ou aux chapitres de la consommation d'eau et d'aliments, de l'examen physique, de l'évaluation ophtalmoscopique, de l'examen pathologique macroscopique, de l'hématologie ou du temps de saignement de la muqueuse buccale. Les résultats de l'analyse d'urine ont révélé de l'hyposthénurie (densité <1,005) et de la polyurie chez un mâle et une femelle dans le groupe recevant 6 mg/kg après 6 mois de traitement. Les chiens mâles traités n'ont pas pris du poids au même rythme que les témoins; ces différences n'étaient significatives que dans le groupe recevant 10 mg/kg. Après 6 mois de traitement, on a observé une élévation des valeurs moyennes de l'azote uréique du sang chez les chiens recevant 8 ou 10 mg/kg/jour. Aucun effet n'a été observé quant aux autres paramètres de la biochimie clinique, y compris d'autres variables associées à la physiologie rénale (créatinine sérique, électrolytes sériques et évaluation des sédiments urinaires). Une dégénération/régénération des tubules rénaux en foyer, liée à la dose, a été observée chez certains chiens recevant 6, 8 ou 10 mg/kg/jour. Une nécrose médullaire rénale en foyer a été observée chez 3 chiens recevant 10 mg/kg/jour et chez un chien recevant 8 mg/kg/jour. Aucune lésion rénale n'a été décelée chez les animaux aux doses recommandées de 2 et 4 mg/kg/jour. Aucun signe de pathologie gastro-intestinale, hépatique ou hématoprotéique ne s'est manifesté, quelle que soit la dose administrée.

Dans le cadre des essais cliniques sur le terrain, les chiens recevant du déracoib ont été traités en toute sécurité au moyen de divers autres médicaments.

Étude clinique – douleur et inflammation post-opératoires : antibiotiques, antiparasitaires, agents sédatifs/anesthésiques, opioïdes, anticholinergiques, lévothyroxine et bupivacaine locale.

Étude clinique – douleur arthrosique et inflammation : antibiotiques, antiparasitaires, agents sédatifs/anesthésiques, opioïdes, anticholinergiques, lévothyroxine, antihistaminiques topiques et phénylpropranolamine.

ÉTUDE D'APPÉTENCE :

Les comprimés aromatisés DERAMAXX ont fait l'objet d'une étude d'appétence auprès de 100 chiens de races et de taille diverses, appartenant à des clients. Les chiens ont reçu deux doses de comprimés DERAMAXX, soit une dose par jour, deux jours d'affilée. Les comprimés DERAMAXX ont été acceptés par 94 pour cent des chiens le premier jour, et par 92 pour cent des chiens le deuxième jour de l'essai.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PROPRIÉTAIRES DE CHIENS :

DERAMAXX (déracoib) est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe des coxibs. Il est indiqué pour le soulagement de la douleur et de l'inflammation faisant suite à la chirurgie orthopédique, ainsi que pour le soulagement de la douleur et de l'inflammation associées à l'ostéoartrrose chez le chien. Comme avec tout médicament, des effets indésirables pourraient survenir chez les chiens traités par les comprimés aromatisés DERAMAXX. Les effets indésirables sont normalement bénins, mais dans de rares cas, des effets indésirables sérieux peuvent survenir chez des chiens qui reçoivent des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris DERAMAXX. Les effets indésirables couramment associés à la prise d'AINS sont la perte d'appétit, les vomissements, la diarrhée, les selles foncées, la dépression et des changements sur les plans de l'abreuvement et de la miction. Il est important d'interrompre le traitement médicamenteux et de communiquer avec votre vétérinaire si vous croyez que votre chien présente un effet indésirable ou un autre problème de santé pendant qu'il reçoit DERAMAXX. Les chiens qui subissent un traitement prolongé par un AINS, quel qu'il soit, devraient faire l'objet d'un suivi périodique. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter votre vétérinaire.

PRÉSENTATION :

Les Comprimés aromatisés DERAMAXX, dosés à 25 ou à 100 mg, sont offerts en emballages à code couleur pour l'administration par voie orale chez les chiens. Comprimés à 25 mg ronds, biconvexes, brunâtres, sécables en leur centre, conditionnés dans des flacons de PEHD contenant 90 comprimés. Comprimés à 100 mg ronds, biconvexes, brunâtres, sécables en leur centre, conditionnés dans des flacons de PEHD contenant 90 comprimés.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Les Comprimés aromatisés DERAMAXX doivent être conservés entre 15 et 30 °C, dans un endroit sec.

 **NOVARTIS**

Novartis Santé Animale Canada Inc.
2000 Argentina Road, Plaza 3, Bureau 400
Mississauga (Ontario) L5N 1V9

^{MC} Marque de commerce de Novartis SA,
Novartis Santé Animale Canada Inc., usager licencié