

Atopica™ 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg



Cyclosporine capsules USP
Immunosuppressant

INTRODUCTION: Elanco Canada Limited encourages you to take time to read this package insert which describes the use of ATOPICA (cyclosporine) to control clinical signs of atopic dermatitis in dogs. ATOPICA is only available through veterinarians.

DESCRIPTION: ATOPICA (cyclosporine A) is an oral form of cyclosporine that immediately forms a microemulsion in an aqueous environment. Cyclosporine, the active ingredient in ATOPICA, is a cyclic polypeptide immune modulating agent consisting of 11 amino acids. It is produced as a metabolite by the fungal species *Beauveria nivea*.

INDICATIONS: ATOPICA is indicated for the control of clinical signs of atopic dermatitis in dogs 6 months of age and older (see **Cautions**), and greater than 2 kg body weight.

CONTRAINDICATIONS: ATOPICA is contraindicated for use in dogs with a history of malignancy, or with a demonstrated hypersensitivity to cyclosporine A.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dog body weight, kg	Dose 5 mg/kg
2-2.9	10 mg
3-3.9	2x10 mg
4-7.9	25 mg
8-14.9	50 mg
15-28.9	100 mg
29-35.9	100 mg + 50 mg
36-55.9	2x100 mg

The initial target daily dose of ATOPICA is 5 mg/kg/day (range of 3.3-6.7 mg/kg/day) given as a single daily dose for 30 days. Following this induction treatment period, the dose of ATOPICA may be tapered by decreasing the frequency of dosing from daily to every other day, and then to once every 3 to 4 days until a minimum frequency is reached which will maintain the desired therapeutic effect. ATOPICA should be given at least one hour before or two hours after a meal. If a dose is missed, the next dose should be administered (without doubling) at the next scheduled dosing time. If the patient's condition worsens within the first

4 weeks of treatment, or if little response to therapy is seen within the first 8 weeks, treatment should be discontinued.

CAUTIONS: It is important to conduct a comprehensive physical and clinical examination to rule-out causes of pruritus and dermatitis unrelated to atopy, such as food allergy, parasitism and primary pyoderma, and to treat any secondary bacterial, fungal or parasitic infections before prescribing ATOPICA.

The safety and efficacy of ATOPICA has not been established in dogs less than 6 months of age or less than 2 kg body weight. Safety has not been established in breeding dogs, pregnant or lactating bitches; therefore, ATOPICA should not be used in these animals.

ATOPICA should not be used in young dogs without full adult dentition. Cyclosporine can cause gingival hyperplasia, which may interfere with tooth eruption, which may in turn affect tooth enamel. Development of gingival hyperplasia is usually associated with elevated doses or prolonged administration, and is generally reversible after cessation of treatment. If signs of diabetes mellitus are observed following the use of the product, e.g. polyuria or polydipsia, the dose should be tapered or discontinued and veterinary care sought.

ADVERSE REACTIONS: The most frequently observed undesirable effects include gastrointestinal disturbances such as vomiting, mucoid or soft stool, and diarrhea. These signs are mild and transient and generally do not require cessation of treatment.

A multi-site, placebo controlled, double blind field study was conducted in the United States and Canada, using 17 investigators. A total of 265 dogs, aged 1-10 years and weighing 1.8-55 kg, were included in the field study safety analysis. Dogs received either ATOPICA at 5 mg/kg/day or placebo. After 30 days, placebo dogs were switched to ATOPICA capsules. One hundred and eleven (111) dogs were treated with placebo for the first 30 days.

Number of Dogs Receiving Atopica Displaying Each Clinical Observation in the Field Study

Clinical sign	% of 265 dogs	Clinical sign	% of 265 dogs
Vomiting	30.9	Papilloma	1.5
Diarrhea/soft stool	17.7	Pruritus	1.5
Lack of efficacy*	11.9	Seizure	1.5
Urinary tract infection	3.4	Constipation	1.1
Anorexia	3.4	Flatulence/gas	1.1
Lethargy	3.0	Histiocytoma	1.1
Gingival hyperplasia	2.3	Lameness	1.1
Lymphadenopathy	1.5	Panting	1.1

* Inadequate response after 8 weeks of treatment resulting in withdrawal was reported in 26 of 218 dogs (11.9%).

The following clinical signs were reported in less than 1% of dogs treated with ATOPICA in the field study: Clostridial enteritis, depression, granuloma, otitis externa, polyuria, polydipsia, shaking/trembling, weight loss, increased ALT, increased alkaline phosphatase, alopecia, aural hematoma, benign epithelial tumour, behaviour change, borborygmus, increased BUN, coarse coat, increased creatinine, cutaneous cyst, dermatitis (bacterial, crusty), epulis, erythroderma, hepatitis, hives, irritability, leukocytopenia, lipoma, hind limb twitch, nodules, photosensitivity, pyoderma, quieter, regurgitation, sebaceous adenitis, sebaceous adenoma, excessive shedding, strong urine odour, vaccine reaction.

The following clinical signs were observed in 1.8-3.6% of dogs while receiving placebo: vomiting, diarrhea, urinary tract infection. The following clinical signs were observed in less than 1% of dogs receiving placebo: anorexia, corneal opacity, cutaneous cyst, depression, erythroderma, hyperactivity, lymphoid hyperplasia, otitis externa, ranula, reverse sneezing, salivary mucocele.

Post-market Adverse Experience: In foreign post-approval drug experience reporting, an anaphylactic-type reaction has been observed in a very small number of dogs usually following the first dose of ATOPICA administration. Symptomatic treatment should be provided. Very rarely diabetes mellitus has been observed in dogs. This reaction appears to be overrepresented among West Highland White Terriers.

DRUG INTERACTIONS: ATOPICA should be used cautiously with drugs that affect the P450 enzyme system. Concomitant administration of drugs such as erythromycin and ketoconazole may increase blood cyclosporine levels; conversely, concomitant administration of phenobarbital may decrease blood cyclosporine levels. ATOPICA, at 20 mg/kg/day (4X the recommended initial dose), has been used concomitantly with methylprednisolone at 1 mg/kg/day for 2 weeks. No drug interactions were identified.

Antibody titres rose significantly in response to killed rabies vaccine in both ATOPICA and placebo treated dogs. Antibody titres did not rise in dogs treated with either ATOPICA or placebo for any component of the multivalent DA₁PPV vaccine containing modified-live DA₁PPV and inactivated *Leptospira* antigens. Killed vaccines are recommended for dogs receiving ATOPICA, as the impact of cyclosporine on the immune response to modified live vaccines is unknown.

PHARMACOLOGY: Cyclosporine is a potent immunosuppressive agent that has been shown to work via inhibition of interleukin-2 and other lymphokines secreted by activated T-cells. ATOPICA is not a corticosteroid or antihistamine.

Pharmacokinetics

Parameter	Value*
C _{max} (ng/mL)	524
T _{max} (h)	1.4
AUC [h(ng/mL)]	2860
t _{1/2} (h)	19.5
F	0.35

Cyclosporine is rapidly absorbed after oral administration, and is widely distributed to all tissues, including the skin. It is extensively metabolized by the cytochrome P450 enzyme system (CYP 3A4) in the liver. Cyclosporine is excreted primarily in the feces.

* Values are derived from a single IV (5 mg/kg) or oral dose (mean 4.38 mg/kg) of cyclosporine administered to 4 male and 4 female Beagle dogs.

SAFETY AND CLINICAL EFFICACY TRIALS: In a 52-week oral study with dose levels of 0, 1, 3 and 9X the target initial daily dose, vomiting, diarrhea and weight loss were seen in all cyclosporine-treated groups, with increasing frequency as the dose increased. Multifocal papilloma-like lesions of the skin were observed in 5 of 8 high dose animals between weeks 20 and 40. These changes regressed spontaneously after the drug was withdrawn.

CACACATO00037

Other findings in the mid and high dose animals included swollen gums due to chronic gingivitis and periodontitis, lower serum albumin and higher cholesterol, triglyceride, IgA and IgG. Hematological findings consisted of anemia and decreased leukocyte counts in a few high dose animals. Erythrocyte sedimentation rates were increased at all dose levels in a dose-dependent fashion. Notable histopathological findings were limited to lymphoid atrophy, hypertrophic gums (from gingivitis) and slight regenerative changes of the renal tubular epithelium in some high dose animals. The findings were shown to be reversible during the 12-week recovery phase of the study.

In a 90-day study with ATOPICA, dogs were dosed in one of two patterns: either 1, 3 or 5X the initial target daily dose for 90 days, or 1, 3 or 5X the initial target daily dose for 30 days followed by tapering to mimic the recommended clinical dosing pattern. Dogs receiving the maximum recommended dose for 90 days exhibited callus-like lesions on the footpads, red/swollen pinnae, mild to moderate gingival proliferation, hyperkeratotic areas on the integument, and diarrhea/abnormal stools. These clinical signs lessened in severity or resolved as the drug was tapered to a lower dose. Increased erythrocyte sedimentation rate, hyperproteinemia, hyperglobulinemia, hypocalcemia, hypocalcemia, hypophosphatemia and hypomagnesemia were observed at 3 and 5X the maximum recommended dose; these resolved as the dose was tapered.

When administered at higher than the maximum recommended dose, raised skin lesions, papilloma-like areas on the integument, popliteal lymph node enlargement, and weight loss were also seen. There were no treatment-related changes in urinalysis, ECG, blood pressure, or ophthalmologic exams.

Gross necropsy revealed epithelial changes consistent with those seen on physical examination. Proliferation of gingival and toe pad epithelium was seen in all ATOPICA dosed groups, in a dose-dependent fashion. The degree of the proliferation was greater in dogs in the non-tapered groups as compared to the tapered groups. Histopathologic examination of the cutaneous changes seen on physical examination revealed epidermal hyperplasia, chronic dermatitis and hyperkeratosis.

Methylprednisolone combination: Twenty-four dogs were administered 1 mg/kg/day methylprednisolone alone for 14 days, followed by either 20 mg/kg/day cyclosporine (given alone or in combination with 1 mg/kg/day methylprednisolone), or placebo, for an additional 14 days. Some dogs receiving cyclosporine at this dose exhibited abnormal stools, slight to mild gingival proliferation, raised skin lesions and reduced mean body weights. Decreased food consumption was seen in some dogs receiving cyclosporine only. No drug interactions were identified.

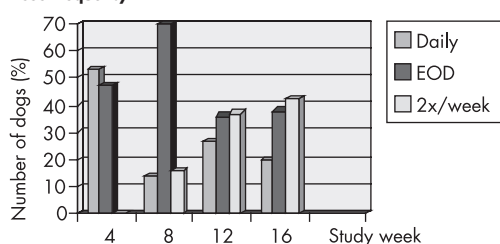
Vaccination effect: The effect of ATOPICA administration on the immunological response to vaccination was evaluated in a study in which 16 dogs were dosed with either ATOPICA at 20 mg/kg/day (4X the initial daily dose), or placebo for 56 days. All dogs were vaccinated on Day 27 with a killed commercial rabies virus and a multivalent vaccine (DA₁PPV), which included a modified live virus. Antibody titres for rabies, canine distemper, canine adenovirus type 2, parainfluenza, parvovirus, *Leptospira canicola*, and *Leptospira icterohaemorrhagiae* were examined on Days 0, 27 (prior to revaccination), 42 and 56. CD₄, CD₈ and CD₄T-lymphocytes were quantified. Clinical changes were consistent with those seen in previous studies, and included soft stool and dermatologic changes. Antibody titres did not rise in dogs treated with ATOPICA or placebo for any component of the multivalent vaccine which included a modified live virus, while all animals demonstrated a significant increase in rabies antibody titre by Day 42 (15 days post-revaccination). No effect was seen on T-lymphocytes.

EFFICACY: A multi-site, placebo-controlled, double blind field study was conducted in the United States and Canada, using 17 investigators. Two hundred sixty-eight (268) dogs aged 1-10 years, weighing 1.8-55 kg received either ATOPICA at 5 mg/kg/day, or placebo. After 30 days, placebo dogs were switched to ATOPICA capsules. Dogs were treated with ATOPICA capsules for a total of 4 months. No additional therapy with antihistamines, corticosteroids or medicated shampoos was permitted. Upon enrollment, and at monthly intervals, pruritus and skin lesions were evaluated to derive a Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) score. Two-hundred and eighteen (218) dogs were included in the statistical analysis of effectiveness. At the end of the 30 day placebo-controlled period, CADESI scores of dogs treated with ATOPICA improved by 44% from enrollment, while CADESI scores of dogs treated with placebo worsened by 9%. Seventy-six (76%) of ATOPICA-treated dogs showed improvement in their pruritus scores over the first 30 day period, while only 23% of the placebo-treated dogs showed improvement. Owner and Veterinary Global Assessment of response to treatment also demonstrated statistically significant (p<0.0001) improvement in ATOPICA-treated dogs. After 4 weeks of therapy, Owner and Veterinary Global Assessments showed approximately twice as much improvement in the ATOPICA-treated dogs as compared to placebo.

Improvements in pruritus accompanied by 50% or 75% improvements in CADESI scores resulted in dose reductions to every other day or twice weekly, respectively. Not all dogs were able to decrease to twice weekly dosing. Some animals required upward or downward dosage adjustments during the study. Such adjustments should be expected during therapy of this disease.

The results of dose assignments, based on the study criteria, for each 4-week dosing period, are shown in the graph below.

Dose frequency



Analysis of blood cyclosporine levels during the study demonstrated no correlation between blood cyclosporine levels and CADESI scores or pruritus; therefore, monitoring blood cyclosporine levels is not an appropriate predictor of effectiveness.

WARNINGS: KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. If accidental ingestion occurs, call a physician.

PRESENTATION: ATOPICA soft gelatin capsules (cyclosporine A capsules) are available in four sizes, in packages of 15 or 30 unit-dose blisters.

10 mg: oval, white capsules imprinted in red "NVR" over 10.
25 mg: oval, blue-grey capsules imprinted in red "NVR" over 25 mg.
50 mg: oval, white capsules imprinted in red "NVR" over 50 mg.
100 mg: oval, blue-grey capsules imprinted in red "NVR" over 100 mg.

STORAGE CONDITIONS: ATOPICA should be stored and dispensed in the original unit-dose container at controlled room temperature below 25°C.

Elanco Canada Limited
Research Park Centre
150 Research Lane, Suite 120
Guelph, Ontario N1G 4T2

Elanco, Atopica and the diagonal bar are trademarks owned or licensed by Eli Lilly and Company, its subsidiaries or affiliates.

Capsules de cyclosporine USP Immunosuppresseur

INTRODUCTION : Elanco Canada Limited vous invite à prendre le temps de lire ce feuillet de renseignements qui décrit l'utilisation d'ATOPICA (cyclosporine) pour le soulagement des signes cliniques associés à la dermatite atopique du chien. ATOPICA n'est offert que par l'entremise des vétérinaires.

DESCRIPTION : ATOPICA (cyclosporine A) est une forme de cyclosporine pour l'administration orale qui forme instantanément une microémulsion à milieu aqueux. La cyclosporine, le principe actif d'ATOPICA, est un polypeptide cyclique immunorégulateur constitué de 11 acides aminés. Il est produit en tant que métabolite par l'espèce fongique *Beauveria nivea*.

INDICATION : ATOPICA est indiqué pour le soulagement des signes cliniques associés à la dermatite atopique chez les chiens âgés de 6 mois ou plus (voir les **Mises en garde**) et pesant plus de 2 kg.

CONTRE-INDICATIONS : L'emploi d'ATOPICA est contre-indiqué chez les chiens qui présentent des antécédents de malignité ou une hypersensibilité avérée à la cyclosporine A.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Poids du chien, kg	Dose 5 mg/kg
2-2,9	10 mg
3-3,9	2x10 mg
4-7,9	25 mg
8-14,9	50 mg
15-28,9	100 mg
29-35,9	100 mg + 50 mg
36-55,9	2x100 mg

La posologie initiale quotidienne visée d'ATOPICA est de 5 mg/kg/jour (plage de 3,3 à 6,7 mg/kg/jour), administrée sous forme d'une seule dose quotidienne pendant 30 jours. Après cette période d'amorçage du traitement, on peut réduire graduellement la posologie d'ATOPICA en passant d'une dose quotidienne à une dose tous les deux jours, puis à une dose tous les 3 ou 4 jours, jusqu'à l'atteinte d'une fréquence posologique minimale suffisante pour maintenir l'effet thérapeutique recherché. ATOPICA doit être administré au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Si on omet d'administrer une dose, la prochaine dose (non doublée) devrait être administrée au moment prévu pour la dose subséquente. Si l'état du patient s'aggrave au cours des 4 premières semaines de traitement, ou si on ne constate qu'une réponse minimale au traitement après huit semaines, discontinuer le traitement.

PRÉCAUTIONS : Avant de prescrire ATOPICA, il est important de procéder à un examen physique et clinique complet afin d'écartier d'autres causes de prurit et de dermatite non liées à l'atopie telles qu'une allergie alimentaire, une infestation parasitaire ou une pyodermite primaire, et de traiter d'abord toute infection secondaire de nature bactérienne, fongique ou parasitaire.

L'innocuité et l'efficacité d'ATOPICA n'ont pas été établies chez les chiens âgés de moins de six mois ou pesant moins de 2 kg. L'innocuité n'ayant pas été établie chez les animaux de reproduction ni chez les chiennes gestantes ou allaitantes, ATOPICA ne devrait pas être utilisé chez ces animaux. ATOPICA ne devrait pas être utilisé chez les jeunes chiens dont la dentition adulte n'est pas entièrement formée. La cyclosporine peut causer l'hyperplasie des gencives, ce qui risque de nuire à la sortie des dents et, conséquemment, d'affecter l'émail de la dent. L'hyperplasie des gencives est habituellement associée à la prise de doses élevées ou à l'administration prolongée du médicament et se résorbe généralement après l'arrêt du traitement. Si des signes de diabète sucré sont observés après l'utilisation du produit, tels qu'une polyurie ou une polydipsie, il est recommandé de réduire la posologie ou d'interrompre le traitement et de consulter un vétérinaire.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les troubles gastro-intestinaux tels que vomissements, selles glaireuses ou molles et diarrhée. Ces effets sont bénins et passagers et ne nécessitent généralement pas l'abandon du traitement.

Une étude multicentrique comparative à double insu contre placebo faisant appel à 17 chercheurs a été menée sur le terrain aux États-Unis et au Canada. Au total, 265 chiens âgés entre 1 et 10 ans et pesant entre 1,8 et 55 kg ont été inclus dans l'analyse de l'innocuité sur le terrain. Les chiens recevaient soit ATOPICA à raison de 5 mg/kg/jour, soit un placebo. Après 30 jours de traitement, les chiens sous placebo passaient au traitement par les capsules ATOPICA. Cent onze (111) chiens ont reçu le placebo pendant les premiers 30 jours.

Nombre de chiens recevant ATOPICA qui ont affiché l'observation clinique dans le cadre de l'étude sur le terrain

Signe clinique	% des 265 chiens	Signe clinique	% des 265 chiens
Vomissements	30,9	Papillome	1,5
Diarrhée/selles molles	17,7	Prurit	1,5
Manque d'efficacité*	11,9	Convulsions	1,5
Infection de l'appareil urinaire	3,4	Constipation	1,1
Anorexie	3,4	Flatulence	1,1
Léthargie	3,0	Histiocytome	1,1
Hyperplasie gingivale	2,3	Boiterie	1,1
Lymphadénopathie	1,5	Halètement	1,1

* Réponse inadéquate après 8 semaines de traitement, ayant entraîné le retrait de 26 chiens sur 218 (11,9 %).

Les signes cliniques suivants ont été signalés chez moins de 1% des chiens traités par ATOPICA dans le cadre de l'étude sur le terrain : entérite à *Clostridium*, dépression, granulome, otite externe, polyurie, polydipsie, tremblements, perte de poids, augmentation du taux d'ALT, augmentation du taux d'ALP, alopecie, hématoxémie de l'oreille, tumeur épithéliale bénigne, modification du comportement, borborygme, augmentation du taux d'azote uréique du sang, pelage rugueux, augmentation du taux de créatinine, kyste épidermique, dermatite (bactérienne, croûteuse), épulis, érythrodermie, hépatite, urticaire, irritabilité, leukocytopenie, lipome, fibrillation des membres postérieurs, nodules, photosensibilité, pyodermite, réduction de l'activité, régurgitation, adénite sébacée, adénome sébacé, chute de poils excessive, forte odeur de l'urine, réaction à la vaccination.

Les signes cliniques suivants ont été signalés chez 1,8 à 3,6% des chiens qui recevaient un placebo : vomissements, diarrhée, infection de l'appareil urinaire. Les signes cliniques suivants ont été signalés chez moins de 1% des chiens qui recevaient un placebo : anorexie, opacité cornéenne, kyste épidermique, dépression, érythrodermie, hyperactivité, hyperplasie des tissus lymphoïdes, otite externe, ranule, étirement inversé, mucoécéc salivaire.

Réactions indésirables signalées après la commercialisation : La déclaration des manifestations indésirables des médicaments après leur approbation dans d'autres pays a donné lieu au signalement de réactions de type anaphylactique observées chez un très petit nombre de chiens, généralement après l'administration de la première dose d'ATOPICA. Si de tels cas surviennent, un traitement symptomatique devrait être administré. De très rares cas de diabète sucré ont été observés chez des chiens. Cette réaction semble surreprésentée chez le terrier blanc westhighland.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : ATOPICA doit être utilisé avec prudence chez les chiens qui reçoivent aussi un médicament affectant le système enzymatique P450. L'administration concomitante de médicaments tels que l'érythromycine et le kétoconazole pourrait accroître le taux de cyclosporine dans le sang; à l'inverse, l'administration concomitante de phénobarbital pourrait réduire le taux de cyclosporine dans le sang. ATOPICA, utilisé à raison de 20 mg/kg/jour (4 fois la posologie de départ recommandée), a été administré en concomitance avec le méthylprednisolone à raison de 1 mg/kg/jour pendant 2 semaines. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée.

En réponse à l'administration d'un vaccin antirabique à virus tué chez des chiens traités par ATOPICA ou par un placebo, les titres d'anticorps se sont accrues de façon significative chez les deux groupes d'animaux. Les titres d'anticorps ne se sont accrues chez aucun des chiens traités, qu'ils aient reçu ATOPICA ou un placebo, en réponse à l'une ou l'autre des composantes du vaccin multivalent DA₄PPV contenant un virus vivant modifié DA₄PP et des antigènes inactivés de *Leptospira*. Il est recommandé d'utiliser des vaccins à base de virus tués chez les chiens traités par ATOPICA, étant donné que les effets de la cyclosporine sur la réponse immunitaire aux vaccins vivants modifiés demeurent inconnus.

PHARMACOLOGIE : La cyclosporine est un puissant agent immunosuppresseur dont l'activité inhibitrice sur la synthèse de l'interleukine-2 et d'autres lymphokines sécrétés par les lymphocytes T activés a été démontrée. ATOPICA n'est ni un corticostéroïde, ni un antihistaminique.

Pharmacocinétique

Paramètre	Valeur*
C _{max} (ng/mL)	524
T _{max} (h)	1.4
ASC [h(ng/mL)]	2860
t _{1/2} (h)	19.5
F	0.35

La cyclosporine est absorbée rapidement après l'administration par la voie orale et largement distribuée dans tous les tissus, y compris la peau. Elle est métabolisée en grande partie dans le foie, par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP3A4). La cyclosporine est excrétée principalement dans les fèces.

* Ces valeurs proviennent de l'administration d'une seule dose de cyclosporine par voie intraveineuse (5 mg/kg) ou par voie orale (moyenne de 4,38 mg/kg) chez 8 chiens Beagle, dont 4 mâles et 4 femelles.

ESSAIS PORTANT SUR L'INNOCUITÉ ET L'EFFICACITÉ CLINIQUES : Dans une étude de 52 semaines durant laquelle des doses équivalentes à 0, 1, 3 et 9 fois la dose initiale quotidienne visée, des vomissements, de CACACATO00037

la diarrhée et une perte de poids ont été observés chez tous les groupes traités par la cyclosporine, la fréquence de ces manifestations augmentant avec l'accroissement de la dose administrée. Des lésions cutanées multiloculaires évoquant un papillome ont été observées entre la 20^e et la 40^e semaines chez 5 des 8 animaux recevant la plus forte dose. Ces changements ont régressé spontanément après le retrait du médicament.

Les autres constatations chez les animaux qui recevaient la dose moyenne ou la dose maximale sont les suivantes : enflure des gencives causée par une gingivite et une parodontite chroniques, taux réduit d'albumine sérique et taux accrus de cholestérol, de triglycérides, d'IgA et d'IgG. Les observations hématologiques consistaient en de l'anémie et une réduction du compte leucocytaire chez quelques-uns des animaux recevant la plus forte dose. La vitesse de sédimentation était accrue dans tous les groupes de traitement, et de façon proportionnelle à la dose administrée. Les observations histopathologiques se sont limitées à une atrophie des tissus lymphoïdes, à une hypertrophie gingivale (causée par la gingivite) et à de légères modifications régénératives de l'épithélium des tubules rénaux chez certains animaux recevant la plus forte dose. Ces changements se sont révélés réversibles pendant la période de récupération de 12 semaines, à la fin de l'étude.

Dans une étude de 90 jours portant sur ATOPICA, des chiens ont été soumis à l'un ou l'autre des schémas thérapeutiques suivants : 1, 3 ou 5 fois la posologie initiale quotidienne visée pendant 90 jours, ou 1, 3 ou 5 fois la posologie initiale quotidienne visée pendant 30 jours, suivie d'une réduction progressive afin de mimer le schéma posologique clinique recommandé. Les manifestations suivantes ont été observées chez les chiens recevant la dose maximale recommandée pendant 90 jours : lésions évoquant des callosités sur les coussinets plantaires, rougeur/enflure du pavillon de l'oreille, prolifération gingivale légère ou modérée, hyperkératose de certaines régions tégumentaires, diarrhée/selles anormales. Ces signes cliniques diminuaient d'intensité ou se résorbaient lorsqu'un schéma posologique décroissant était utilisé. Les manifestations suivantes ont été observées chez les chiens recevant 3 et 5 fois la dose maximale recommandée : vitesse de sédimentation accrue, hyperprotéïnémie, hyperglobulinémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypophosphatémie et hypomagnésémie; ces effets se résorbaient avec la diminution de la dose.

L'administration de doses supérieures à la dose maximale recommandée a aussi causé des saillies cutanées, des lésions tégumentaires évoquant le papillome, la tuméfaction des nœuds lymphatiques poplités et la perte de poids. Aucun changement lié au traitement n'a été observé à l'analyse des urines, à l'ECCG, à l'examen ophtalmologique ni au chapitre de la tension artérielle.

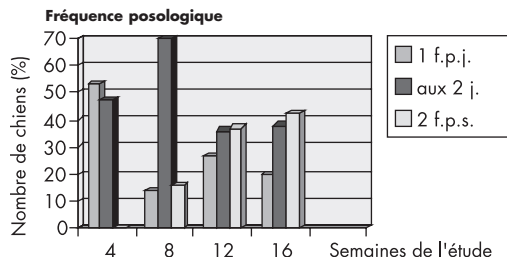
Une autopsie macroscopique a révélé des changements épithéliaux concordant avec ceux observés à l'examen physique. Une prolifération épithéliale au niveau des gencives et des coussinets plantaires a été observée dans tous les groupes traités par ATOPICA, de façon proportionnelle à la dose administrée. Le degré de prolifération était supérieur chez les chiens des groupes où la fréquence posologique n'a pas été progressivement réduite, comparativement aux groupes où un schéma posologique décroissant a été utilisé. L'examen histopathologique des changements cutanés observés à l'examen physique a révélé une hyperplasie épidermique, une dermatite chronique et une hyperkératose.

Association avec le méthylprednisolone : Vingt-quatre (24) chiens ont reçu 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone en monothérapie pendant 14 jours, suivi de 20 mg/kg/jour de cyclosporine (en monothérapie ou en association à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone) ou d'un placebo pour une période supplémentaire de 14 jours. Certains des chiens qui recevaient de la cyclosporine à cette dose ont présenté des selles anormales, une prolifération gingivale bénigne ou légère, des saillies cutanées et une diminution du poids corporel moyen. Une baisse de la consommation alimentaire a été observée chez certains chiens qui recevaient de la cyclosporine seulement. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée.

Effet sur la vaccination : L'effet de l'administration d'ATOPICA sur la réponse immunitaire à la vaccination a été évalué dans une étude au cours de laquelle 16 chiens ont reçu soit ATOPICA à raison de 20 mg/kg/jour (4 fois la dose quotidienne initiale), soit un placebo pendant 56 jours. Tous les chiens ont été vaccinés le jour 27 au moyen d'un virus antirabique commercial à virus tué et d'un vaccin multivalent (DA₄PPV) contenant un virus vivant modifié. Les titres d'anticorps de la rage, de la maladie de Carré, de l'adénovirus canin de type 2, du parainfluenza, du parvovirus, de *Leptospira canicola* et de *Leptospira icterohaemorrhagiae* ont été examinés les jours 0, 27 (avant la revaccination), 42 et 56. Les lymphocytes T CD₄, CD₃ et CD₂ ont été quantifiés. Les changements cliniques concordaient avec ceux qui avaient été observés dans les études antérieures, soit la présence de selles molles et de modifications dermatologiques. Les titres d'anticorps contre l'une ou l'autre des composantes du vaccin multivalent contenant un virus vivant modifié n'ont pas été plus élevés chez les chiens traités par ATOPICA ou par placebo, alors que tous les animaux affichaient une hausse significative des titres d'anticorps contre la rage le jour 42 (15 jours après la revaccination). Aucun effet sur les lymphocytes T n'a été observé.

EFFICACITÉ : Une étude multicentrique comparative à double insu contre placebo faisant appel à 17 chercheurs a été menée sur le terrain aux États-Unis et au Canada. Au total, 268 chiens âgés entre 1 et 10 ans et pesant entre 1,8 et 55 kg ont reçu soit ATOPICA à raison de 5 mg/kg/jour, soit un placebo. Après 30 jours de traitement, les chiens sous placebo passaient au traitement par les capsules ATOPICA. Les chiens ont été traités par les capsules ATOPICA pendant une durée totale de 4 mois. Aucun traitement concomitant par des antihistaminiques, corticostéroïdes ou shampooings médicamenteux n'était permis. À l'inscription des participants et à intervalles d'un mois par la suite, le prurit et les lésions cutanées étaient évalués afin de déterminer un score sur l'échelle CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index). Deux cent dix-huit (218) chiens ont été inclus dans l'analyse statistique de l'efficacité. Au terme de la période de 30 jours de comparaison avec un placebo, les scores CADESI des chiens traités par ATOPICA s'étaient améliorés de 44% par rapport au score obtenu à l'inscription, alors que le score CADESI des chiens sous placebo s'était détérioré de 9%. Soixante-seize (76) % des chiens traités par ATOPICA affichaient une amélioration du score relatif au prurit au cours de cette période de 30 jours, contre 23% seulement des chiens sous placebo. L'évaluation globale de la réponse au traitement par les propriétaires des chiens et les vétérinaires a aussi révélé une amélioration statistiquement significative (P<0,0001) chez les chiens du groupe ATOPICA. Après 4 semaines de traitement, les évaluations globales par les propriétaires des chiens et les vétérinaires ont montré deux fois plus d'amélioration chez les chiens traités par ATOPICA que les chiens du groupe placebo.

L'atténuation du prurit, jumelée à des améliorations de 50 ou de 75% des scores CADESI, a permis de réduire la posologie à une dose tous les deux jours ou à deux doses par semaine, respectivement. La posologie à deux fois par semaine n'a pu être appliquée à tous les chiens. Certains animaux ont nécessité des ajustements posologiques à la hausse ou à la baisse au cours de l'étude. De tels ajustements sont à prévoir dans le traitement de cette maladie.



Le graphique ci-dessus illustre l'attribution des différents schémas posologiques, fondée sur les critères de l'étude, pour chacune des périodes de quatre semaines de traitement.

L'analyse des taux sanguins de cyclosporine au cours de l'étude n'a montré aucune corrélation entre les taux sanguins de cyclosporine et les scores CADESI ou l'intensité du prurit; en conséquence, la surveillance des taux sanguins de cyclosporine ne constitue pas un paramètre prédictif de l'efficacité.

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

PRÉSENTATION : Les capsules molles ATOPICA (cyclosporine A) sont offertes en quatre dosages et sont conditionnées en plaquettes alvéolées de 15 ou de 30 unités. 10 mg : capsules ovales blanches, marquées d'un "NVR" rouge sur 10. 25 mg : capsules ovales bleu-gris, marquées d'un "NVR" rouge sur 25 mg. 50 mg : capsules ovales blanches, marquées d'un "NVR" rouge sur 50 mg. 100 mg : capsules ovales bleu-gris, marquées d'un "NVR" rouge sur 100 mg.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE : ATOPICA doit être conservé et distribué dans les alvéoles unidose d'origine, à une température ambiante contrôlée inférieure à 25°C.

Elanco Canada Limited
Research Park Centre, 150 Research Lane,
Suite 120, Guelph, Ontario N1G 4T2

Elanco, Atopica et la barre diagonale sont des marques de commerce détenues ou utilisées sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.