

ACTIVE INGREDIENT
 50.0 mg melarsomine dihydrochloride per vial
 5 x 50 mg vials
 Diluent for reconstitution: Sterile water for injection USP
 5 x 2 mL vials

STORAGE
 Store at room temperature (15-30°C).
 Protect from light.
 After reconstitution, store in the refrigerator (4°C) for up to 24 hours.
 Do not freeze reconstituted solution.
 Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc./
 Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.
 5180 South Service Road
 Burlington ON L7L 5H4

INGRÉDIENT ACTIF
 50,0 mg dichlorhydrate de mélarosimine par flacon
 5 flacons de 50 mg
 Diluant pour reconstitution : Eau stérile pour injection USP
 5 flacons de 2 mL

ENTREPOSAGE
 Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière.
 Une fois reconstituée, la solution doit être réfrigérée (à 4 °C). Se conserve pendant 24 heures.
 La solution reconstituée ne doit pas être congelée.

Immiticide® is a registered trademark of the Boehringer Ingelheim Group.
 Immiticide® est une marque déposée du Groupe Boehringer Ingelheim.

READ PACKAGE INSERT CAREFULLY PRIOR TO ADMINISTERING IMMITICIDE®. CONSIDER ALL WARNINGS, CONTRAINDICATIONS, AND PRECAUTIONS AND FOLLOW DIRECTIONS REGARDING DOSAGE AND ADMINISTRATION CAREFULLY.

Dosage and Administration: Refer to the package insert for information on heartworm disease classification. Administer 2.5 mg/kg (0.1 mL/kg) twice, 24 hours apart to dogs with asymptomatic (Class 1) to stabilized, moderate (Class 2) heartworm disease. **Alternate Dosing Regime:** Dogs with severe (Class 3) heartworm disease should be stabilized prior to treatment and then dosed with a single injection at 2.5 mg/kg (0.1 mL/kg) then approximately 1 month later with 2.5 mg/kg administered twice 24 hours apart. See bottom panel for dosing table.

AVANT D'ADMINISTRER IMMITICIDE®, LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE DE CONDITIONNEMENT. TENIR COMPTE DE TOUTES LES MISES EN GARDE, CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS, ET BIEN SUIVRE LES DIRECTIVES RELATIVES À LA POSOLOGIE ET À L'ADMINISTRATION.

Posologie et administration : consulter la notice de conditionnement pour connaître la classification de la dirofilariose cardiovasculaire. Chez les chiens asymptomatiques (classe 1), stabilisés ou atteints de dirofilariose cardiovasculaire modérée (classe 2), administrer 2,5 mg/kg (0,1 mL/kg) deux fois, à 24 heures d'intervalle. **Schéma posologique de rechange :** chez les chiens atteints de dirofilariose cardiovasculaire grave (classe 3), l'animal doit d'abord être stabilisé, ensuite recevoir une seule injection à raison de 2,5 mg/kg (0,1 mL/kg) ; environ un mois plus tard, l'animal doit recevoir une dose de 2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle. Voir le tableau suivant pour déterminer la posologie.

WEIGHT (lb)	2.2	4.4	6.6	8.8	11.0	13.2	15.4	17.6	19.8	22	44	66	88	110
WEIGHT (kg)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	30	40	50
VOLUME PER INJECTION (mL)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0*

* Limited data were collected on the administration of > 5.0 mL at a single injection site.

POIDS (lb)	2,2	4,4	6,6	8,8	11,0	13,2	15,4	17,6	19,8	22	44	66	88	110
POIDS (kg)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	30	40	50
VOLUME PAR INJECTION (mL)	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0*

* Les données relatives à l'administration de doses > 5,0 mL en un point d'injection unique sont limitées.

IMMITICIDE®

(Melarsomine dihydrochloride / Dichlorhydrate de mélarosimine)
 Sterile Powder / Poudre stérile

Canine Heartworm Treatment /
 Traitement de la dirofilariose cardiovasculaire du chien

921923

DIN 02242073

VETERINARY USE ONLY
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.
USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT
GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

IMMITICIDE®

(Melarsomine dihydrochloride / Dichlorhydrate de mélarosimine)
 Sterile Powder / Poudre stérile

Canine Heartworm Treatment / Traitement de la dirofilariose cardiovasculaire du chien

Dogs | Chiens



DATE SUBMITTED: October 29, 2019 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)



**DATE SUBMITTED: October 29, 2019 (Boehringer Ingelheim
Animal Health Canada Inc.)**

Veterinary use only / usage vétérinaire seulement
Active ingredient: each vial contains 50 mg of melarsomine dihydrochloride
Ingrédient actif: chaque flacon contient 50 mg de dichlorhydrate de mélarosimine
See enclosed package insert for directions of use. Voir la notice de conditionnement ci-jointe pour le mode d'emploi.
Keep out of reach of children / Garder hors de la portée des enfants

921922

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc. / Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.
5180 South Service Road, Buffalo, ON, L1R 9H4

IMMITICIDE®
(Melarsomine dihydrochloride / dichlorhydrate de mélarosimine)
Sterile powder / Poudre stérile

DIN 02242073
Boehringer Ingelheim

ES9

DATE SUBMITTED: October 29, 2019 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)

Veterinary Use Only

DIN 02242073

IMMITICIDE® (Melarsomine dihydrochloride) Powder for solution

CAUTIONS

For use in dogs only. IMMITICIDE should be administered by deep intramuscular injection in the lumbar (epiaxial) muscle (L₁₋₃) ONLY. DO NOT USE IN ANY OTHER MUSCLE GROUP. DO NOT USE INTRAVENOUSLY. Care should be taken to avoid superficial injection or leakage (see SAFETY). Safety for use in breeding animals and lactating or pregnant bitches has not been determined.

ACTIVE INGREDIENTS

IMMITICIDE contains 50.0 mg melarsomine dihydrochloride per vial. 1 vial when reconstituted with 2 mL of sterile water for injection (provided) contains 25 mg/mL of active ingredient.

PHARMACOLOGY

Melarsomine dihydrochloride is an organic arsenical chemotherapeutic agent. Melarsomine has a molecular weight of 501.34 and is chemically designated as 4-[(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-yl) amino] phenyl-dithioarsenite di (2-aminoethyl) dihydrochloride. It is freely soluble in water. When injected intramuscularly, it is rapidly absorbed. The exact mode of action on *D. immitis* is unknown.

INDICATIONS

IMMITICIDE is indicated for the treatment of stabilized Class 1, 2^a and 3^a heartworm disease caused by immature (4 month-old, stage L₃) to mature adult infections of *Dirofilaria immitis* in dogs.

Heartworm Disease Classification: The following parameters were used to classify the dogs in the clinical field trials for IMMITICIDE. Other parameters may be considered. As a general rule, conservative treatment should be employed since heartworm disease is serious and potentially fatal. If there is evidence of a high worm burden, patients should be categorized as Class 3.

Class 1: Patients in this category are characterized as having asymptomatic to mild heartworm disease. No radiographic signs or signs of anemia are evident. Patients with mild disease may have subjective signs such as a general loss of condition, fatigue on exercise, or occasional cough; however, no objective radiographic or other abnormal laboratory parameters will be present.

Class 2: Patients in this category are characterized as having moderate heartworm disease. Radiographic signs or signs of anemia (Packed Cell Volume (PCV) less than 30% but greater than 20%, or other hematologic parameters below normal) are evident. Mild proteinuria (2+) may be present. Radiographic signs may include right ventricular enlargement, slight pulmonary artery enlargement, or circumscribed perivascular densities plus mixed alveolar/interstitial lesions. Patients may be free of subjective clinical signs or may have a general loss of condition, fatigue on exercise, or occasional cough. If necessary, patients should be stabilized prior to treatment.

Class 3: Patients in this category are characterized as having severe heartworm disease. These patients have a guarded prognosis. Subjective signs of disease may include cardiac cachexia (wasting), constant fatigue, persistent cough, dyspnea, or other signs associated with right heart failure such as ascites and/or jugular pulse. Radiographic signs may include right ventricular enlargement or right ventricular plus right atrial enlargement, severe pulmonary artery enlargement, circumscribed to chronic mixed patterns and diffuse patterns of pulmonary densities or radiographic signs of thromboembolism. Signs of significant anemia (PCV < 20% or other hematologic abnormalities) may be present. Proteinuria (2+) may be present. Patients may have only moderate clinical signs and significant laboratory or radiographic alterations or they may have significant clinical signs with only moderate laboratory and radiographic signs and be categorized as Class 3. Patients in Class 3 should be stabilized prior to treatment and then administered the alternate dosing regimen (see DOSAGE AND ADMINISTRATION AND CAUTIONS).

CONTRAINDICATIONS

IMMITICIDE is contraindicated in dogs with very severe (Class 4) heartworm disease. Patients in this category have Caval Syndrome (*D. immitis* present in the vena cava and right atrium).

WARNINGS

Keep out of reach of children. Avoid human exposure. Wash hands thoroughly after use or wear gloves. Potentially irritating to eyes. Rinse eyes with copious amounts of water if exposed. Consult a physician in case of accidental exposure by any route (dermal, oral, or by injection).

NOTE TO VETERINARIANS

General: All dogs with heartworm disease are at risk for post-treatment pulmonary thromboembolism (death of worms, which may result in fever, weakness, and coughing), though dogs with severe pulmonary arterial disease have an increased risk and may exhibit more severe signs (dyspnea, hemoptysis, right heart failure and possibly death). Dogs should be restricted from light to heavy exercise post-treatment depending on the severity of their heartworm disease.

Studies in healthy (heartworm negative) dogs indicate that adverse reactions may occur after the second injection in the series even if no problems were encountered with the first injection. All patients should be closely monitored during treatment and for up to 24 hours after the last injection.

Special Considerations for Class 3 dogs: Following stabilization, severely ill (Class 3) dogs should be treated according to the alternate dosing regimen in an attempt to decrease post-treatment mortality associated with thromboembolism (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Post-treatment mortality due to thromboembolism and/or progression of the underlying disease may occur in 10 to 20% of the Class 3 patients treated with IMMITICIDE (see Mortality). Hospitalization post-treatment and strict exercise restriction are recommended. Other supportive therapies should be considered on a case-by-case basis. If the alternate dosing regimen is used, expect increased injection site reactions on the side receiving the second injection since the skeletal muscles at the first injection site may not have fully recovered (healed). If persistent swelling is present at 1 month, the second injections may be delayed for several weeks up to 1 month.

Special Considerations for Older Dogs: In clinical field trials, dogs 8 years or older experienced more post-treatment depression/lethargy, anorexia/inappetence, and vomiting than younger dogs.

SAFETY

IMMITICIDE has a very low margin of safety. A single dose of 7.5 mg/kg (3X the recommended dose) can result in pulmonary inflammation, edema, and death. Daily administration of 2X and 3X the recommended dose for 6 days caused no renal injury; however, daily administration of these doses for 14 days caused renal damage in healthy dogs. Adverse reactions, primarily at the injection sites, were seen at the recommended dose in clinical trials (see ADVERSE REACTIONS).

Studies in Healthy (Heartworm Negative) Dogs: The safety of IMMITICIDE was studied in 24 healthy beagle dogs. Drug was administered at 0, 2.5, 5.0 and 7.5 mg/kg for 6 consecutive days (0, 1, 2, and 3 times the recommended dosage). Clinical observations included tremors, lethargy, unsteadiness/ataxia, restlessness, panting, shallow and labored respiration, and/or rales. These signs were seen in all groups treated with IMMITICIDE with frequency and intensity increasing with increasing dosage. Death or euthanasia in a moribund state occurred in 3/6 dogs in the 7.5 mg/kg (3X) group. The signs exhibited by these dogs, in addition to the signs described above, included collapse, severe salivation, vomiting, respiratory distress, cyanosis, stupor, and death. One dog died 4 hours after the initial dose, a second dog died approximately 20 hours after the second injection, and a third dog was sacrificed in a moribund condition approximately 4 hours after the third injection.

Body weights, water consumption, hematology and urine parameters were comparable to controls. Decreased food consumption occurred sporadically in the two high dose groups. Elevations, up to 2.5-fold, in creatine kinase (CK) and elevations, up to 7-fold, in aspartate aminotransferase (AST) were observed and related grossly and histologically to muscle damage at the injection sites. Up to 2-fold elevations in alanine aminotransferase (ALT) were also noted. Gross and microscopic pathology revealed no organ-related toxicity other than edema and acute inflammation in the lungs and pleural effusion in the dogs that died at the 7.5 mg/kg dose. Injection site irritation was observed in the skeletal muscles at all dose levels. At 5.0 mg/kg an injection site abscess was observed in one dog.

A separate study was conducted to examine the intensity and duration of injection site reactions. The dogs were dosed at 2.5 and 5.0 mg/kg (1X and 2X the recommended dose) twice 24 hours apart. This treatment series was repeated 4 months later. One group received the second treatment series after 1 month to mimic the alternate dosing regime. Swelling, which occurred within 7 days of injection and persisted for 1 to 72 days (average 30 days), was the most common clinical observation. A small, firm nodule in the lumbar region of one dog in the 1X group appeared during the first month of the study and persisted for 41 days. Pain at or following injection was not observed in this study. Elevations of the same magnitude as in the previous study and again related to muscle damage were observed in CK and AST within 8 hours of injection. The values approached pretest levels by 72 hours and were within the normal range established by control animals by 1 month post-injection.

Gross and microscopic evidence of injection site irritation (cellular infiltrate, fibrosis, necrosis, and hemorrhage) was still evident in the muscles 1 month post-injection in dogs at both dose levels. By 3 months post-injection, resolution (healing) was evident microscopically in the skeletal muscles at the 2.5 mg/kg dose level. One dog treated at the 2X dose had extension of treatment-related injection site inflammation into deeper tissues (i.e., abdominal cavity) as evidenced by an adhesion between the spleen and mesentery.

ADVERSE REACTIONS (Side Effects)

Injection Sites: At the recommended dosage in clinical field trials, significant irritation was observed at the intramuscular injection sites, accompanied by pain, swelling, tenderness, and reluctance to move. Approximately 30% of treated dogs experienced some kind of reaction at the injection site(s). Though injection site reactions were generally mild to moderate in severity and recovery occurred in 1 month, severe reactions did occur (< 1.0%), so care should be taken to avoid superficial or subcutaneous injection and leakage. Firm nodules can persist indefinitely.

Other Reactions: Coughing/gagging, depression/lethargy, anorexia/inappetence, fever, lung congestion, and vomiting were the most common reactions observed in IMMITICIDE-treated dogs. Hypersalivation and panting occurred rarely in clinical trials (1.9% and 1.6%, respectively); however, these signs may occur within 30 minutes of injection and may be severe. One dog vomited after each injection of IMMITICIDE, despite pretreatment with anti-emetics. All adverse reactions resolved with time or treatment with the exception of a limited number of injection site reactions (persistent nodules, see Onset and Duration of Clinical Observations/Adverse Reactions) and a low number of post-treatment deaths (see Mortality).

Prevalence of Clinical Observations/Adverse Reactions Reported in Clinical Field Trials: The following table enumerates adverse events that occurred in 1.5% or more of dogs with Class 1, 2, and 3 heartworm disease treated with IMMITICIDE in clinical field trials. Comparison is made with the same adverse events reported in dogs treated with placebo. Some of the following clinical observations/adverse reactions seen in IMMITICIDE-treated dogs may be directly attributable to the drug or they may be secondary to worm death and/or the underlying heartworm disease process.

Prevalence of Clinical Observations/Adverse Reactions		
Clinical Observations/Adverse Reactions	IMMITICIDE % of dogs, n=311	PLACEBO % of dogs, n=63
Injection Site Reactions	32.8	3.2
Coughing/Gagging	22.2	14.3
Depression/Lethargy	15.4	4.8
Anorexia/Inappetence	13.2	3.2
Pyrexia (fever)	7.4	0.0
Lung Congestion/Sounds	5.5	1.6
Emesis	5.1	1.6
Diarrhea	2.6	0.0
Dyspnea	2.6	1.6
Hypersalivation	1.9	0.0
Panting	1.6	0.0
Hemoptysis	1.6	0.0

Clinical observations/adverse reactions occurring in less than 1.5% of the dogs treated with IMMITICIDE include: abdominal hemorrhage, abdominal pain, bloody stool/diarrhea, colitis, gingivitis, pancreatitis, anemia, DIC, hemoglobinemia, icterus (mucous membranes), discolored urine, hematuria, inappropriate urination, low specific gravity, polyuria, pyuria, bronchitis, miscellaneous respiratory problem, pneumonia, tachypnea, tracheobronchitis, wheezing, alopecia, hair color and coat character change, miscellaneous skin problem, ataxia, disorientation, fatigue/tires easily, miscellaneous eye problem, weight loss, convulsion/seizure, leukocytosis, polydipsia, and restlessness.

Onset and Duration of Clinical Observations/Adverse Reactions: The following table is provided to show the average onset time post-treatment for the most common reactions and the average duration of each event, as calculated from the 311 dogs treated with IMMITICIDE in the clinical field trials.

Average Onset Time and Duration (with Ranges) of the Most Common Reactions in Clinical Trials		
Clinical Observations/Adverse Reactions	Ave. Onset Time in Days (range)*	Ave. Duration in Days (range)*
Injection Site		
Swelling/Edema/Seroma	6 (0*-77)	18 (<1-210)
Pain/Discomfort/Irritation/Inflammation/Heat	1 (0-6)	3 (<1-30)
Generalized/Local Myalgia with Tenderness and Stiffness	3 (1-8)	9 (<1-30)
Persistent (lumps, knots, nodules, masses)	22 (0-99)	47 (1-152)
Abscess (sterile and septic)	24 (10-42)	21 (5-36)
Coughing/Gagging	10 (0-105)	13 (<1-134)
Depression/Lethargy	5 (0-46)	6 (<1-48)
Anorexia/Inappetence	5 (0-63)	5 (<1-30)

*0 indicates that the reaction first occurred on the day of treatment.

Mortality: Death is a possible sequelae of heartworm disease in dogs with or without treatment, especially in the Class 3 dogs. The following table shows the percentage of dogs that died in clinical trials with IMMITICIDE and the causes of death, if known.

Mortality in Dogs with Class 1, 2, and 3 Heartworm Disease Treated with IMMITICIDE in Clinical Field Trials		
	Class 1, 2 % of dogs, n=267	Class 3 % of dogs, n=44
Total Deaths	5.2	18.2
Causes:		
Trauma	2.3	2.3
Thromboembolism	0.0	4.6
Euthanasia (unrelated to treatment or underlying disease)	1.1	0.0
Euthanasia (related to treatment or underlying disease)	0.0	2.3
Underlying Disease	0.8	2.3
Undetermined	1.1	6.8

In one small (n=15), uncontrolled field study in severely ill (Class 3) dogs, 5 dogs died following treatment. Pulmonary thromboembolism was the cause of one death. The remaining dogs were not necropsied. All 5 dogs were in right heart failure at the time of treatment. Clinical signs seen in this study which were not seen in the larger studies include atrial fibrillation, collapse, hypothermia, and weakness.

Overdosage: Three dogs were inadvertently overdosed with IMMITICIDE in the clinical field trials when the dose was calculated on a mg/lb basis rather than a mg/kg basis (2X overdosage). Within 30 minutes of injection, one dog showed excessive salivation, panting, restlessness, and fever with all signs resolving within 4 hours. Vomiting and diarrhea were seen in the second dog within 24 hours of injection. The dog vomited once and the diarrhea resolved within 24 hours. The third dog showed no systemic reaction to the overdosage. Clinical observations in healthy beagle dogs after receiving up to 3X the recommended dose included tremors, lethargy, unsteadiness/ataxia, restlessness, panting, shallow and labored respiration, rales, severe salivation, and vomiting which progressed to respiratory distress, collapse, cyanosis, stupor, and death (see SAFETY).

BAL in OI Ampules (Dimercaprol Injection, USP) is reported in the literature to be an antidote for arsenic toxicity and was shown in one study to reduce the signs of toxicity associated with overdosage of IMMITICIDE. The efficacy of IMMITICIDE may be reduced with co-administration of BAL.

EFFICACY

Results of the laboratory and clinical field trials demonstrate that treatment with IMMITICIDE results in reduction and/or clearance of *D. immitis* infection in dogs with Class 1, 2 and 3 heartworm disease. Evaluations for efficacy were determined by post-mortem worm counts in the laboratory studies and detection of antigen in the blood and subjective clinical assessments in the clinical trials. Physical exams, assessments of clinical variables, class of heartworm disease, radiographic examinations, as well as complete blood counts, serum chemistry profiles, and urinalysis were evaluated in the field trials.

Laboratory Studies: In placebo-controlled laboratory studies, IMMITICIDE administered at 2.5 mg/kg twice, 24 hours apart, was 90.7% effective against transplanted adult heartworms and 90.8% effective against induced infections of 4 month old (L5) immature heartworms. To evaluate the effectiveness of the alternate dosing regimen, dogs with transplanted heartworms were treated with either 2.5 mg/kg once or 2.5 mg/kg once followed 1 month later with 2.5 mg/kg administered twice 24 hours apart. A single injection of IMMITICIDE at 2.5 mg/kg reduced male worms 87.7% and female worms 16.9% (total 51.7%). When the full regime was used 100% of male worms and 98% of female worms were killed (total 99%). Dogs with natural *D. immitis* infections were treated with IMMITICIDE at 2.5 mg/kg twice, 24 hours apart. This dose was repeated 4 months later. Antigen tests performed at month 4 showed a 90% conversion from antigen positive to negative status. Worm counts at month 9 showed a 98.7% reduction in worm numbers as compared to placebo controls.

Clinical Field Studies: In two well-controlled field studies, 169 client-owned dogs, 1 to 12 years old and weighing 3.0 to 59.0 kg, with Class 1 or stabilized Class 2 heartworm disease were treated with the recommended dose of IMMITICIDE. In-office blood antigen tests were used pretreatment to diagnose the *D. immitis* infection and 4 months after drug administration to assess treatment response. At month 4, 76.2 to 81% of the dogs had converted from antigen positive to antigen negative status. The conversion rate ranged from 89.7 to 98.2% after two treatment series. In an open-label study in 102 dogs, 1 to 18 years old and weighing 4.4 to 40.8 kg, with Class 1 or stabilized Class 2 heartworm disease, the conversion rate was 84% 4 months after one series of treatments. When a second series was given at month 4, the conversion rate was 94%.

An open-label clinical field study was conducted in 44 dogs, 1.5 to 14 years old and weighing 3.2 to 50.2 kg, with stabilized, Class 3 heartworm disease. Dogs received the alternate dosing regime (2.5 mg/kg once followed 1 month later by 2.5 mg/kg twice 24 hours apart). The conversion rate was 89.2% 4 months after the final treatment. In a small, uncontrolled field trial (n=10) in Class 3 dogs the conversion rate was 100% 4 months after treatment.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

IMMITICIDE should be administered ONLY by deep intramuscular injection in the epiaxial (lumbar) muscles in the third through fifth lumbar region (see graphic). DO NOT ADMINISTER AT ANY OTHER SITE. Avoid superficial injection or leakage. Use a 25 gauge 1 inch needle for dogs equal to or less than 10 kg (22 LB) in weight. Use a 22 gauge 1½ inch needle for dogs greater than 10 kg (22 LB). Use alternating sides with each administration. If repeated administrations are necessary, avoid injecting at the same lumbar location. Record the location of the first injection(s) in the patient's medical record for future reference.



Disease Classification: It is vital to classify the severity of heartworm disease to apply the appropriate dosage regime for IMMITICIDE (see INDICATIONS).

Class 1 and 2:

If necessary, dogs should be stabilized prior to treatment. IMMITICIDE should be administered intramuscularly in the lumbar (L3-L5) muscles at a dose of 2.5 mg/kg twice, 24 hours apart (see Dosing Table). Four months following treatment, a second treatment series (2.5 mg/kg twice, 24 hours apart) can be elected taking into consideration the response to the first IMMITICIDE treatment and the condition, age, and use of the dog. Worms that were too young to be killed by the first treatment series, i.e., < 4 months, may be killed by a second treatment series.

Class 3:

Alternate Dosing Regime: Dogs with severe (Class 3) heartworm disease should be stabilized prior to treatment and then dosed intramuscularly in the lumbar (L3-L5) muscles with a single injection of 2.5 mg/kg then approximately 1 month later with 2.5 mg/kg administered twice 24 hours apart (see Dosing Table).

Dosing Table: Care must be taken to administer the proper dose. Accurately weigh the dog and calculate the volume to be injected based on the dose of 2.5 mg/kg (1.1 mg/LB). This is equivalent to 0.1 mL/kg (0.045 mL/LB). The following table should be used as a guide to ensure that the proper volume has been calculated.

WEIGHT (LB)	2.2	4.4	6.6	8.8	11.0	13.2	15.4	17.6	19.8	22.0	44.0	66.0	88.0	110.0
WEIGHT (KG)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	30	40	50
VOLUME PER INJECTION (mL)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0*

*Limited data were collected on the administration > 5.0 mL at a single injection site.

Preparation: IMMITICIDE should be aseptically reconstituted only with 2.0 mL of sterile water for injection (provided as 2.0 mL sterile water for injection USP). This provides 25 mg melarsomine dihydrochloride per 0.1 mL of injectable solution. Two 50 mg vials will be required for dogs weighing > 20 kg and < 40 kg and 3 vials will be required for dogs > 40 kg and < 60 kg. Use immediately. Reconstituted solution may be used within 24 hours if refrigerated and kept from light.

Treatment Response: A baseline can be established pretreatment by using commercially available in-office heartworm antigen test kits prior to treatment. Treatment response can be assessed best by heartworm antigen testing applied 4 months after treatment. A successful treatment is determined to be conversion from an antigen positive to an antigen negative status. In dogs with signs of heartworm disease, gradual improvement should be observed as the long-term effects of the heartworm infection resolve. Some dogs may have chronic effects that will not totally resolve.

CONCOMITANT THERAPY

During the course of clinical field trials, IMMITICIDE was administered concurrently with anti-inflammatories, antibiotics, insecticides, heartworm prophylactics, and various other drugs commonly used to stabilize and support dogs with heartworm disease with no adverse drug interactions noted. **Routine Prophylaxis:** If the dog is not currently receiving commercially available heartworm preventives, they may be administered consistent with label recommendations and re-exposure risk.

STORAGE CONDITIONS

Store upright at room temperature. After reconstitution, solutions should be refrigerated and kept from light in the original packaging for 24 hours. Do not freeze reconstituted solution.

PRESENTATION

IMMITICIDE is provided as 5 - 50 mg vials of lyophilized melarsomine dihydrochloride with accompanying 5 - 2 mL vials of sterile water for injection USP.

Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.
5180 South Service Road
Burlington ON L7L 5H4



921924

Immiticide® is a registered trademark of the Boehringer Ingelheim Group.



Boehringer
Ingelheim

DATE SUBMITTED: October 29, 2019 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)

Pour usage vétérinaire seulement

DIN 02242073

IMMITICIDE[®]

(dichlorhydrate de mélarsonine)

Poudre pour solution

PRÉCAUTIONS

Pour utilisation chez les chiens seulement, IMMITICIDE doit être administré en injection intramusculaire profonde dans la région lombaire (entre L₁ et L₂) SEULEMENT. NE JAMAIS ADMINISTRER DANS D'AUTRES MUSCLES. NE JAMAIS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVENUEUSE. Prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter une injection superficielle ou une fuite (voir **INNOCUITÉ**). L'innocuité de ce produit n'a pas été établie chez les animaux de reproduction, les chiennes en gestation ou en lactation.

INGRÉDIENTS ACTIFS

IMMITICIDE renferme 500 mg de dichlorhydrate de mélarsonine par flacon. 1 flacon : une fois reconstituée avec les 2 mL d'eau stérile pour injection (fournie), la solution renferme 25 mg/mL d'ingrédient actif.

PHARMACOLOGIE

Le dichlorhydrate de mélarsonine est un agent chimiothérapeutique à base d'arsenic organique. La mélarsonine a un poids moléculaire de 501,34 et sa formule chimique est le dichlorhydrate de 4-[(4,6-diamino-1,3,5-hiazon-2-yl) amino] phényl-dithioarsénite de di (2-aminoéthyl). Elle est soluble dans l'eau. La mélarsonine est rapidement absorbée lorsqu'elle est injectée par voie intramusculaire. Son mode d'action exact contre *D. immitis* n'a pas encore été élucidé.

INDICATIONS

IMMITICIDE est indiqué dans le traitement des chiens atteints de *dirofilariose* cardiovasculaire de classes 1¹, 2² et 3³, dont l'état a été stabilisé et dont la maladie est attribuable à une infestation par *Dirofilaria immitis*, des laves immatures (de 4 mois, stade L₃) aux vers adultes.

Classification de la dirofilariose cardiovasculaire : aux fins de classification, les paramètres suivants ont été utilisés pour la répartition des chiens dans le cadre d'essais cliniques en conditions réelles avec IMMITICIDE. D'autres paramètres peuvent être envisagés. Règle générale, un traitement classique doit être utilisé étant donné la gravité de la maladie et le pronostic fatal auquel elle peut être associée. En présence de signes évidents d'une charge parasitaire élevée, les sujets doivent être considérés comme faisant partie de la classe 3.

***Classe 1 :** les sujets de cette catégorie sont atteints de dirofilariose cardio-vasculaire à un degré variant de *asymptomatique à léger*. Les radiographies ne révèlent rien d'anormal et le sujet ne présente aucun signe d'anémie. Les sujets atteints à un degré moindre peuvent présenter des signes subjectifs comme une détérioration de l'état général, de la fatigue à l'exercice ou une toux occasionnelle ; toutefois, les radiographies ou les résultats d'épreuves de laboratoire pourraient ne rien révéler d'anormal.

***Classe 2 :** les sujets de cette catégorie sont atteints de dirofilariose cardiovasculaire à un degré *moyen*. Les radiographies sont concluantes et les analyses sanguines confirment l'anémie (hématocrite inférieur à 30 %, mais supérieur à 20 %, ou autres paramètres hématologiques sous la normale). Une légère prénurie (2+) peut être présente. Les signes radiographiques peuvent comprendre une augmentation de volume du ventricule droit, une légère prénurie de l'artère pulmonaire droite ou des opacités pénaescaires orocostales en plus de lésions intestoelles/alvéolaires mixtes. Le sujet peut ne présenter aucun signe clinique subjectif ou présenter une détérioration de l'état général, de la fatigue à l'exercice ou une toux occasionnelle. S'il y a lieu, le sujet doit d'abord être stabilisé avant d'être traité.

***Classe 3 :** les sujets de cette catégorie sont *généralement* atteints de dirofilariose cardio-vasculaire et leur pronostic est réservé. Les signes subjectifs de la maladie peuvent comprendre de la cachexie cardiaque (dépeissement), une fatigue chronique, une toux persistante, de la dyspnée ou d'autres signes associés à une insuffisance cardiaque du cœur droit (scèles ou pouls jugulaire). Les signes radiographiques subjectifs peuvent comprendre une augmentation de volume du ventricule droit ou du cœur droit (ventricule et oreillette), une dilatation importante de l'artère pulmonaire, atonie parenchymateuse pénaescaire chronique ou diffuse, ou thromboembolie. Il peut y avoir des signes importants d'anémie (hématocrite <20 % ou autres paramètres hématologiques anomaux). Une prénurie (>2+) peut être présente. Les sujets peuvent avoir des signes cliniques moyens et des résultats d'épreuves de laboratoire et des radiographies très concluants, mais ils peuvent également présenter des signes cliniques graves tout en ayant des résultats d'analyses moyens et faire partie de la classe 3. Les sujets de classe 3 doivent d'abord être stabilisés avant d'être traités, ensuite, ils doivent recevoir le schéma posologique de rechange (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

IMMITICIDE est contre-indiqué chez les chiens atteints de dirofilariose cardio-vasculaire très grave (classe 4). À ce stade, le sujet présente le syndrome de la veine cave (D₂ immitis) à atteint la veine cave et l'oreillette droite).

MISES EN GARDE

Garder hors de la portée des enfants. Éviter l'exposition chez l'humain. Bien se laver les mains après utilisation ou porter des gants. Peut être irritant pour les yeux. En cas d'exposition, rincer les yeux à grande eau. S'il y a eu contact accidentel avec le produit (que ce soit par voie dermatique, orale ou parentérale), consulter un médecin.

AVIS AUX VÉTÉRINAIRES

Généralités : tous les chiens atteints de dirofilariose cardio-vasculaire sont exposés à un risque de thromboembolie pulmonaire grave à la suite du traitement (la mort des vers peut entraîner de la fièvre, de la faiblesse et de la toux), bien que les chiens dont l'artère pulmonaire est généralement atteinte soient davantage à risque et qu'ils puissent présenter des signes cliniques plus graves (dyspnée, hémoptysie, insuffisance cardiaque droite, voire même le décès). L'exercice d'intensité légère à modérée chez les chiens ayant été traités avec ce produit est à proscrire selon la gravité de la maladie.

Les résultats d'études menées chez des chiens en santé (dépositage *négligé* de dirofilariose cardio-vasculaire) indiquent que des réactions indésirables peuvent se produire après l'administration de la deuxième injection en dépit de l'absence de réaction lors du premier traitement. Une surveillance étroite de tous les sujets est recommandée tout au long du traitement, et jusqu'à 24 heures après l'administration de la dernière injection.

Mesures spéciales chez les chiens de classe 3 : les chiens généralement malades (classe 3), une fois stabilisés, doivent être traités selon le schéma posologique de rechange afin de réduire le risque de mortalité post-thérapeutique associé à une thromboembolie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La mortalité par thromboembolie ou par évolution d'une complication associée à la maladie sous-jacente peut avoir lieu dans la 10e à 20e % des cas chez les chiens de classe 3 ayant été traités par IMMITICIDE (voir **Mortalité**). On recommande l'hospitalisation de l'animal et la stricte prescription de l'exercice à la suite du traitement. Les autres traitements d'appoint doivent être envisagés sur une base individuelle. Si vous avez recouru au schéma posologique de rechange, vous pouvez vous attendre à une réaction plus importante au point d'injection du côté où vous administrez la deuxième injection, puisque il est possible que le premier point d'injection ne soit pas encore tout à fait guéri. Si l'oedème persiste un mois après la première injection, il est souhaitable de reporter les injections de quelques semaines, d'un mois tout au plus.

Mesures spéciales chez les chiens âgés : lors d'essais cliniques en conditions réelles, les chiens âgés de plus de 8 ans ont présenté davantage de dépression et de léthargie, d'anorexie et d'appétence, et de vomissements que les chiens plus jeunes.

INNOCUITÉ

La marge d'innocuité de IMMITICIDE est très petite. Une seule dose de 7,5 mg/kg (3 fois la posologie recommandée) peut causer de l'inflammation pulmonaire et de l'oedème et entraîner la mort. L'administration quotidienne de doses équivalent à 2 et 3 fois la posologie recommandée pendant 6 jours n'a pas entraîné de lésions rénales toutefois, l'administration de ces doses sur une période de 14 jours à des chiens en santé a porté atteinte à la fonction rénale. Des réactions indésirables, surtout au point d'injection, ont été notées à la posologie recommandée lors des essais cliniques (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Études chez les chiens en santé (dépositage *négligé* de dirofilariose cardio-vasculaire) : l'innocuité de IMMITICIDE a été évaluée chez 24 chiens en santé de race beagle. Pendant 6 jours consécutifs, les sujets recevaient 0, 2,5, 5,0 et 7,5 mg/kg (soit 0, 1, 2 et 3 fois la dose recommandée). Les observations cliniques englobaient : tremblements, léthargie, ataxie, agitation, hâlements, respiration superficielle et difficile, et râles. Ces signes ont été observés chez les chiens du groupe traité par IMMITICIDE, selon une fréquence et une intensité proportionnelle à l'augmentation de la dose. Le décès ou l'euthanasie des cas moribonds se sont produits chez 3 des 6 chiens du groupe expérimental recevant 7,5 mg/kg (3 fois). Les signes notés chez ces animaux, outre les signes mentionnés précédemment, comprenaient : collapsus, salivation excessive, vomissements, détresse respiratoire, cyanose, stupeur et décès. Un chien est décédé 4 heures après l'administration de la dose initiale, un second chien est décédé environ 20 heures après la deuxième injection, et un troisième est décédé environ 4 heures après la troisième injection.

Les valeurs des paramètres poids corporel, consommation hydrique, hématologie et urine étaient comparables à ceux des témoins. Une baisse de la consommation d'aliments a été notée de façon sporadique dans les deux groupes recevant la dose élevée. Une augmentation, jusqu'à 25 fois la normale, des taux de créatine kinase, de même qu'une augmentation, jusqu'à 7 fois la normale, des taux d'aspartate aminotransférase (AST) ont été observés ; cette hausse était principalement attribuable (selon les résultats macroscopiques et histologiques) aux lésions musculaires (nécrose) au point d'injection. Une augmentation équivalente à jusqu'à deux fois les taux normaux d'aldéhyde aminotransférase (ALT) a aussi été notée. Les examens macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucun signe de toxicité lié aux organes autres que l'inflammation aiguë et l'oedème pulmonaires, de même qu'un épanchement pleural chez les 3 chiens qui sont morts à la dose de 7,5 mg/kg. De l'initiation au point d'injection a été notée dans les muscles squelettiques à toutes les posologies. On a noté un abcès au point d'injection chez l'un des chiens recevant 5,0 mg/kg.

Une étude indépendante a été menée afin d'évaluer l'intensité et la durée des réactions au point d'injection. Les chiens ont reçu 2,5 et 5,0 mg/kg (soit 1 fois et 2 fois la dose recommandée) deux fois, à 24 heures d'intervalle. Cette série de traitements a été répétée 4 mois plus tard. Un groupe a reçu la deuxième série de traitements un mois plus tard, reproduisant ainsi le schéma posologique de rechange. La réaction clinique la plus courante ayant été observée a été l'oedème, qui s'est produite dans les 7 jours suivant l'injection et qui a perduré entre 1 et 72 jours (en moyenne 30 jours). Un nodule ferme et de petite taille s'est formé dans la région lombaire chez un des chiens du groupe recevant une fois la dose pendant le premier mois de l'étude, et il a duré 41 jours. Aucun signe de douleur pendant ou après l'injection n'a été noté lors de cette étude. Une augmentation des taux de créatine kinase et d'AST comparable à celle observée dans le cadre de l'étude précédente et reliée aux lésions musculaires a été notée dans les 8 heures suivant l'injection. Après 72 heures, les valeurs étaient revenues au même niveau qu'avant le traitement et se situaient à l'intérieur des constantes normales établies chez les témoins un mois après l'injection.

L'analyse microscopique et macroscopique a révélé des signes évidents d'initiation au point d'injection (infiltrat cellulaire, fibrose, nécrose et hémorragies) dans la masse musculaire jusqu'à un mois après l'injection chez les chiens, aux deux posologies. Trois mois après l'injection, l'examen microscopique des muscles squelettiques a permis de constater une guérison complète au point d'injection dans le groupe recevant 2,5 mg/kg. Un des chiens traités à raison de 2 fois la dose recommandée présentait une inflammation persistante liée au traitement au point d'injection et repandue plus profondément dans les tissus (cavité abdominale), comme en témoignent une adhésion entre la rate et le mésentère.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES (effets secondaires)

Point d'injection : lors des essais cliniques en conditions réelles, à la posologie recommandée, une irritation significative a été observée aux points d'injection intramusculaire, accompagnée de douleur, d'oedème, de sensibilité et de réticence au mouvement. Environ 30 % des chiens traités ont eu une réaction quelconque au point d'injection. La plupart de ces réactions étaient de faible gravité ou de gravité moyenne et la plupart se sont résolues dans les 4 semaines qui ont suivi le traitement ; toutefois, des réactions graves se sont produites (<1 %) qui, à elles seules, justifient que l'on prenne les mesures nécessaires pour éviter une injection superficielle ou sous-cutanée, de même qu'une fuite. Les nodules fermes peuvent persister indéfiniment.

Autres réactions : on compte parmi les réactions les plus courantes observées chez les chiens traités par IMMITICIDE : toux/haut-le-cœur, dépression/léthargie, anorexie/inappétence, fièvre, congestion pulmonaire et vomissements. Une salivation excessive et des hâlements se sont rarement produits lors des essais cliniques (1,9 % et 1,6 % respectivement), par contre, ces signes, qui peuvent être graves, peuvent se produire dans les 30 minutes qui suivent l'administration du traitement. Un chien qui avait reçu un antihistémique en prophylaxie a néanmoins vomis après chaque injection de IMMITICIDE. Toutes les réactions indésirables se sont résolues spontanément avec le temps ou grâce à un traitement, à l'exception d'un nombre restreint de réactions au point d'injection (nodules persistants, voir **Début et durée des observations cliniques/réactions indésirables**) et d'un nombre peu élevé de décès post-thérapeutiques (voir **Mortalité**).

Prévalence des observations cliniques/réactions indésirables signalées dans le cadre d'essais cliniques en conditions réelles : le tableau suivant comprend les réactions indésirables qui se sont produites chez 1,5 % des chiens ou plus atteints de dirofilariose cardiovasculaire de classes 1, 2 ou 3, traités par IMMITICIDE lors d'essais cliniques en conditions réelles. La comparaison a été établie en fonction des mêmes réactions indésirables survenues chez les sujets témoins ayant reçu un placebo. Certaines des réactions notées chez les chiens traités par IMMITICIDE peuvent être attribuables directement à l'administration du médicament ou peuvent être liées à la mort des vers ou à un autre aspect sous-jacent de la dirofilariose cardiovasculaire.

Prévalence des observations cliniques/Réactions indésirables signalées dans le cadre d'essais cliniques en conditions réelles		
Observations cliniques/Réactions indésirables	IMMITICIDE % de chiens, n=311	PLACEBO % de chiens, n=63
Réactions au point d'injection	32,8	3,2
Toux/haut-le-cœur	22,2	14,3
Dépression/léthargie	15,4	4,8
Anorexie/inappétence	13,2	3,2
Fièvre (fièvre)	7,4	0,0
Congestion pulmonaire/râles	5,5	1,6
Vomissements	5,1	1,6
Diarrhée	2,6	0,0
Dyspnée	2,6	1,6
Salivation excessive	1,9	0,0
Hâlements	1,6	0,0
Hémoptysie	1,6	0,0

Les observations cliniques/réactions indésirables notées chez moins de 1,5 % des chiens traités par IMMITICIDE comprenaient : hémorragie abdominale, douleur abdominale, selles sanguinolentes/diarrhée, colite, gingivite, pancréatite, anémie, coagulation intravasculaire disséminée (DIC), hémoglobinurie, icône (membranes muqueuses), urines décolorées, hématurie, mictions inappropriées, gravité spécifique faible, polyurie, pyurie, bronchite, difficultés respiratoires diverses, pneumonie, tachypnée, trachéo-bronchite, sillement, algopécie, changement de la couleur et de l'aspect du poil, problèmes cutanés

divers, ataxie, désorientation, agitation, fatigue/épouement facile, problèmes oculaires divers, perte de poids, convulsions/crises, leucocytose et polydipsie. **Début et durée des observations cliniques/réactions indésirables :** le tableau suivant présente à quel moment les observations cliniques les plus courantes sont apparues en moyenne à la suite du traitement et combien de temps elles ont duré, chez les 311 chiens traités avec IMMITICIDE lors d'essais cliniques en conditions réelles.

Début et durée moyenne des réactions indésirables les plus courantes lors d'essais cliniques (valeurs extrêmes)		
Observations cliniques/Réactions indésirables	Début moyen avant le début de la réaction en jours (extrêmes)*	Durée moyenne de la réaction en jours (extrêmes)*
Point d'injection		
Ertlure/oedème/épanchement séreux	6 (0 ⁷ -77)	18 (<1-210)
Douleur/inconfort/irritation/inflammation/chaleur	1 (0-6)	3 (<1-30)
Myalgie générale/écou/écouée avec sensibilité et raideur	3 (1-8)	9 (<1-30)
Bosse, nœud, nodule ou masse persistante	22 (0-90)	47 (1-152)
Abscès (stérile et septique)	24 (10-42)	21 (5-36)
Toux/haut-le-cœur	10 (0-103)	13 (<1-134)
Dépression/léthargie	5 (0-46)	6 (<1-48)
Anorexie/inappétence	5 (0-63)	5 (<1-30)

*0 signifie que la réaction est apparue le jour même où le traitement a été administré.

Mortalité : le décès des chiens atteints de dirofilariose cardiovasculaire est une issue possible avec ou sans traitement, surtout chez les sujets de classe 3. Le tableau suivant fait état du pourcentage de décès chez les chiens traités menés sur IMMITICIDE lors des essais cliniques et des causes lorsque celles-ci étaient connues.

Mortalité chez les chiens atteints de dirofilariose cardiovasculaire de classes 1, 2 et 3 traités par IMMITICIDE dans le cadre d'essais cliniques		
	Classes 1 et 2 % de chiens, n=267	Classe 3 % de chiens, n=44
Nombre total de décès	5,2	18,2
Causes :		
Traumatisme	2,3	2,3
Thromboembolie	0,0	4,6
Euthanasie (non liée au traitement ou à la maladie sous-jacente)	1,1	0,0
Euthanasie (liée au traitement ou à la maladie sous-jacente)	0,0	2,3
Maladie sous-jacente	0,8	2,3
Cause inconnue	1,1	6,8

Dans une petite étude (n=15) non contrôlée en conditions réelles chez des chiens généralement malades (classe 3), 5 d'entre eux sont morts à la suite du traitement. L'un des décès était attribuable à une thromboembolie pulmonaire. L'analyse nécropsique n'a pas été effectuée chez les autres chiens. Les 5 chiens présentait tous une insuffisance cardiaque droite au moment du traitement. Les signes cliniques notés dans le cadre de cette étude n'ayant pas été rencontrés lors d'études de plus grande envergure étaient la fibrillation auriculaire, le collapsus, l'hyperthermie et la faiblesse générale.

Surdosage : lors d'essais cliniques, trois chiens du groupe expérimental ont reçu par inadvertance une dose trop élevée de IMMITICIDE, la posologie ayant été calculée en fonction du poids en livres (mg/lb) plutôt qu'en kilogrammes (mg/kg), soit 2 fois plus. Dans les 30 minutes qui ont suivi l'injection, un chien a commencé à saliver de façon excessive, à haïler, à s'agiter et à faire de la fièvre, tous ces signes s'étant dissipés en 4 heures. On a noté de la diarrhée et des vomissements chez le deuxième chien dans les 24 heures qui ont suivi le traitement. Le chien a vomis une fois et la diarrhée a cessé dans les 24 heures. Le troisième chien n'a présenté aucun signe général de réaction au surdosage. Les observations cliniques notées chez les chiens de race beagle en santé après qu'ils aient reçu une dose équivalente à trois fois la dose normale recommandée comprenaient : tremblements, léthargie, ataxie, agitation, hâlements, respiration superficielle et difficile, râles, salivation excessive et vomissements qui ont évolué pour donner lieu à une détresse respiratoire, au collapsus, à de la stupeur et au décès (voir **INNOCUITÉ**).

Il existe, dans la littérature médicale, un antidote contre la toxicité à l'arsenic (BAL, sous forme d'ampoules d'huile, injection de dimercaprol USP) qui a permis de réduire les signes de toxicité associés au surdosage lors d'une étude menée sur IMMITICIDE. L'efficacité de IMMITICIDE peut être diminuée par l'administration conjointe de l'antidote BAL.

EFFICACITÉ

Les résultats d'études de laboratoires et d'essais cliniques démontrent que le traitement par IMMITICIDE permet de réduire ou d'éradiquer l'infestation par *D. immitis* chez les chiens atteints de dirofilariose cardiovasculaire de classe 3. Afin de déterminer l'efficacité du produit, le débromement post-mortem des vers a été effectué en laboratoire, de même que la détection des antigènes à partir d'échantillons sanguins et l'évaluation de paramètres cliniques des sujets lors des études cliniques. Lors des essais cliniques, on a effectué les analyses suivantes : examens médicaux, paramètres cliniques, classification de la dirofilariose cardiovasculaire, radiographies, numérations globulaires complètes, analyses sérologiques et analyses d'urines.

Études de laboratoire : lors d'études de laboratoire comparatives avec placebo, IMMITICIDE, administré à raison de 2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle a été efficace à 90,7 % contre les vers adultes transplantés et à 90,8 % contre les infections induites par des vers immatures de 4 mois (stade L₃). Pour évaluer le schéma posologique de rechange, les chiens chez qui on a transplanté *D. immitis* ont reçu soit 2,5 mg/kg une fois, soit 2,5 mg/kg une fois, suivis un mois plus tard de 2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle. Une injection unique de 2,5 mg/kg de IMMITICIDE a permis de réduire l'infestation par les vers mâles de 87,7 % et par les vers femelles de 16,9 % (total de 51,7 %). Une fois le schéma posologique complet terminé, les vers mâles étaient éliminés à 100 % et les vers femelles à 98 % (total 99 %). Les chiens ayant été infestés naturellement par *D. immitis* ont été traités par IMMITICIDE à raison de 2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle. La dose a été répétée 4 mois plus tard. Les tests d'antigènes effectués à 4 mois ont révélé une conversion de positive à négative. Le débromement des vers à 9 mois avait diminué de l'ordre de 98,7 % par rapport aux valeurs obtenues chez les témoins recevant le placebo.

Essais cliniques en conditions réelles : dans le cadre de deux études cliniques comparatives avec placebo, 169 chiens âgés entre 1 et 12 ans, pesant entre 5,0 et 59,0 kg, atteints de dirofilariose cardiovasculaire de classe 1 ou 2, stabilisés et appartenant à des chiens, ont reçu la posologie recommandée de IMMITICIDE. Des tests permettant de mesurer les taux d'antigènes sanguins en clinique ont été utilisés avant le traitement pour confirmer le diagnostic d'infestation par *D. immitis* et évaluer la réponse thérapeutique 4 mois après l'administration du traitement. Quatre mois après le traitement, 76,2 à 81 % des chiens montraient une conversion; les résultats étant devenus négatifs (absence d'antigènes). Le taux de conversion a varié entre 89,7 et 58,2 % après les deux séries de traitements. Lors d'une étude ouverte chez 102 chiens, âgés entre 1 et 18 ans, pesant entre 4,4 et 40,8 kg, atteints de dirofilariose cardiovasculaire de classe 1 ou 2, ayant été stabilisés, le taux de conversion était de 84 %, 4 mois après la première série de traitements. Après la deuxième, ce taux est passé à 94 %.

Une étude clinique ouverte en conditions réelles a été faite chez 44 chiens âgés entre 1,5 et 14 ans, pesant entre 3,2 et 50,0 kg, atteints de dirofilariose cardiovasculaire de classe 3 et ayant été stabilisés. Ces chiens ont reçu le schéma posologique de rechange (soit 2,5 mg/kg une fois, suivis 1 mois plus tard de 2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle). Le taux de conversion 4 mois après le traitement final a été de 89,2 %. Lors d'un petit essai clinique non comparatif (n=10) mené chez des chiens de classe 3, le taux de conversion a été de 100 %, 4 mois après le traitement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

IMMITICIDE doit être administré SEULEMENT en injection intramusculaire profonde dans la région lombaire (entre la troisième L₁ et la cinquième vertèbre L₅). Voir l'illustration. NE JAMAIS ADMINISTRER DANS D'AUTRES MUSCLES. Prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter une injection superficielle ou une fuite. Utiliser une aiguille de 1 pouce de calibre 23 pour les chiens qui pèsent 10 kg (20 lb) ou moins. Pour les chiens de plus de 10 kg (20 lb), utiliser une seringue de 1½ pouce de calibre 22. Changer de côté pour chaque administration. Si une administration répétée est nécessaire, éviter d'administrer le traitement dans la même région lombaire. Noter le point d'injection au dossier médical lors de la première administration pour référence ultérieure.



Classification de la dirofilariose cardiovasculaire : la classification du degré d'atteinte de l'animal est essentielle à l'établissement du schéma posologique approprié de IMMITICIDE (voir **INDICATIONS**).
Classes 1 et 2 : S'il y a lieu, l'animal doit d'abord être stabilisé avant de recevoir ce traitement. IMMITICIDE doit être administré par voie intramusculaire dans la région lombaire (entre L₃ et L₅) à raison de 2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle (voir le **Tableau posologique**). Quatre mois après l'administration du premier traitement, une deuxième série de traitements (2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle) peut être administrée, tenir compte de la réponse du sujet lors du premier traitement par IMMITICIDE, de même que de son état de santé, de son âge et de son activité. Dans les cas où les vers immatures n'auraient pas été éradiqués lors du premier traitement (<4 mois), ils pourront l'être lors de la deuxième série de traitements.

Classe 3 :

Schéma posologique de rechange : les chiens atteints de dirofilariose cardiovasculaire de classe 3 doivent être stabilisés avant d'être traités avec une injection unique administrée par voie intramusculaire dans la région lombaire (entre L₃ et L₅) à raison de 2,5 mg/kg et, un mois plus tard, recevoir 2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle (voir le **Tableau posologique**).

Tableau posologique : calculer la dose à administrer avec soin. Bien peser l'animal et déterminer le volume pour injection en fonction d'une dose de 2,5 mg/kg (1,1 mg/lb), ce qui équivaut à 0,1 mL/kg (0,45 mL/lb). Se référer au tableau suivant pour établir la posologie de façon précise.

POIDS (LB)	2,2	4,4	6,6	8,8	11,0	13,2	15,4	17,6	19,8	22,0	44,0	66,0	88,0	110,0
POIDS (KG)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	30	40	50
VOLUME PAR INJECTION (mL)	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0*

*Les données recueillies sur l'administration d'une dose supérieure à 5,0 mL en un point d'injection unique sont limitées.
Préparation : par technique aseptique, reconstituer IMMITICIDE avec les 2,0 mL d'eau stérile pour injection scellément (fournie sous forme d'eau stérile pour injection USP, 20 mL). La solution reconstituée pour injection renferme 2,5 mg de dichlorhydrate de mélarsonine par 0,1 mL de la solution. Deux flacons de 50 mg seront nécessaires pour les chiens pesant > 20 kg et ≤ 40 kg, et trois flacons seront nécessaires pour les chiens pesant > 40 kg et ≤ 60 kg. Utiliser immédiatement. La solution reconstituée peut être utilisée dans les 24 heures pourvu qu'elle soit réfrigérée et gardée à l'abri de la lumière.
Réponse thérapeutique : avant d'administrer le traitement, on peut utiliser un test de dépistage de la dirofilariose cardiovasculaire pour déterminer les valeurs de départ. Il sera alors possible de mesurer la réponse thérapeutique en détectant la présence d'antigènes quatre mois après avoir administré le traitement. Les résultats de test devraient passer de positifs (présence d'antigènes) à négatifs (absence d'antigènes). Chez les chiens qui montrent des signes de dirofilariose cardiovasculaire, une amélioration de l'état de santé de l'animal devrait se produire étant donné que les effets à long terme de l'infestation se résorbent graduellement. Néanmoins, chez certains chiens, des effets chroniques peuvent subsister.

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Lors d'essais cliniques en conditions réelles, IMMITICIDE a été administré de façon concomitante avec des anti-inflammatoires, des antibiotiques, des antiparasitaires, des traitements prophylactiques contre la dirofilariose cardiovasculaire et divers autres médicaments couramment utilisés pour stabiliser les chiens atteints de cette maladie, sans qu'aucune réaction médicamenteuse indésirable n'ait été notée.

Usage prophylactique : si l'animal ne reçoit pas l'un des traitements préventifs courants contre la dirofilariose cardiovasculaire, il peut être traité en prophylaxie pourvu que les recommandations posologiques soient observées et que l'on tienne compte du risque de nouvelle exposition.

ENTREPOSAGE

Garder le produit à la verticale, à température ambiante. Une fois reconstituée, la solution doit être réfrigérée et gardée à l'abri de la lumière dans son emballage original pendant 24 heures. La solution reconstituée ne doit pas être congelée.

PRÉSENTATION

IMMITICIDE est offert en 5 flacons de 50 mg de dichlorhydrate de mélarsonine lyophilisée, avec 5 flacons de 2 mL d'eau stérile pour injection USP.

Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.
5180 South Service Road
Burlington ON L7L 9H4

Immiticide[®] est une marque déposée du Groupe Boehringer Ingelheim.



DATE SUBMITTED: October 29, 2019 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)

ACTIVE INGREDIENT
 50.0 mg melarsomine dihydrochloride per vial
 5 x 50 mg vials
 Diluent for reconstitution: Sterile water for injection USP
 5 x 2 mL vials

STORAGE
 Store at room temperature (15-30°C).
 Protect from light.
 After reconstitution, store in the refrigerator (4°C) for up to 24 hours.
 Do not freeze reconstituted solution.
 Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc./
 Boehringer Ingelheim Santé Animale Canada Inc.
 5180 South Service Road
 Burlington ON L7L 5H4

INGRÉDIENT ACTIF
 50,0 mg dichlorhydrate de mélarosmine par flacon
 5 flacons de 50 mg
 Diluant pour reconstitution : Eau stérile pour injection USP
 5 flacons de 2 mL

ENTREPOSAGE
 Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière.
 Une fois reconstituée, la solution doit être réfrigérée (à 4 °C). Se conserve pendant 24 heures.
 La solution reconstituée ne doit pas être congelée.

Immiticide® is a registered trademark of the Boehringer Ingelheim Group.
 Immiticide® est une marque déposée du Groupe Boehringer Ingelheim.

READ PACKAGE INSERT CAREFULLY PRIOR TO ADMINISTERING IMMITICIDE®. CONSIDER ALL WARNINGS, CONTRAINDICATIONS, AND PRECAUTIONS AND FOLLOW DIRECTIONS REGARDING DOSAGE AND ADMINISTRATION CAREFULLY.

Dosage and Administration: Refer to the package insert for information on heartworm disease classification. Administer 2.5 mg/kg (0.1 mL/kg) twice, 24 hours apart to dogs with asymptomatic (Class 1) to stabilized, moderate (Class 2) heartworm disease. **Alternate Dosing Regime:** Dogs with severe (Class 3) heartworm disease should be stabilized prior to treatment and then dosed with a single injection at 2.5 mg/kg (0.1 mL/kg) then approximately 1 month later with 2.5 mg/kg administered twice 24 hours apart. See bottom panel for dosing table.

AVANT D'ADMINISTRER IMMITICIDE®, LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE DE CONDITIONNEMENT. TENIR COMPTE DE TOUTES LES MISES EN GARDE, CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS, ET BIEN SUIVRE LES DIRECTIVES RELATIVES À LA POSOLOGIE ET À L'ADMINISTRATION.

Posologie et administration : consulter la notice de conditionnement pour connaître la classification de la dirofilariose cardiovasculaire. Chez les chiens asymptomatiques (classe 1), stabilisés ou atteints de dirofilariose cardiovasculaire modérée (classe 2), administrer 2,5 mg/kg (0,1 mL/kg) deux fois, à 24 heures d'intervalle. **Schéma posologique de rechange :** chez les chiens atteints de dirofilariose cardiovasculaire grave (classe 3), l'animal doit d'abord être stabilisé, ensuite recevoir une seule injection à raison de 2,5 mg/kg (0,1 mL/kg) ; environ un mois plus tard, l'animal doit recevoir une dose de 2,5 mg/kg deux fois, à 24 heures d'intervalle. Voir le tableau suivant pour déterminer la posologie.

WEIGHT (lb)	2.2	4.4	6.6	8.8	11.0	13.2	15.4	17.6	19.8	22	44	66	88	110
WEIGHT (kg)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	30	40	50
VOLUME PER INJECTION (mL)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0*
* Limited data were collected on the administration of > 5.0 mL at a single injection site.														
POIDS (lb)	2,2	4,4	6,6	8,8	11,0	13,2	15,4	17,6	19,8	22	44	66	88	110
POIDS (kg)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	30	40	50
VOLUME PAR INJECTION (mL)	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0*
* Les données relatives à l'administration de doses > 5,0 mL en un point d'injection unique sont limitées.														

IMMITICIDE®

(Melarsomine dihydrochloride / Dichlorhydrate de mélarosmine)
 Sterile Powder / Poudre stérile

Canine Heartworm Treatment /
 Traitement de la dirofilariose cardiovasculaire du chien

921923

DIN 02242073 **VETERINARY USE ONLY**
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.
USAGE VÉTÉRINAIRE SEULEMENT
GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

IMMITICIDE®

(Melarsomine dihydrochloride / Dichlorhydrate de mélarosmine)
 Sterile Powder / Poudre stérile

Canine Heartworm Treatment / Traitement de la dirofilariose cardiovasculaire du chien

Dogs | Chiens



DATE SUBMITTED: October 29, 2019 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)