

## **Package Insert (English)**

DIN XXXXXXXXX

**SOLENSIA**®

**frunevetmab injection**

### **Veterinary Use Only**

**Feline anti-Nerve Growth Factor monoclonal antibody for cats**

#### **STERILE**

#### **DESCRIPTION:**

SOLENSIA is an injectable solution containing 7 mg/mL of frunevetmab in histidine buffer (sorbitol, L-histidine, polysorbate, sodium hydroxide, hydrochloric acid and water). Frunevetmab is a feline therapeutic monoclonal antibody that neutralizes Nerve Growth Factor (NGF). The product does not contain a preservative.

#### **INDICATIONS:**

SOLENSIA is indicated for the alleviation of pain associated with osteoarthritis in cats.

#### **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

The nominal dose of SOLENSIA (frunevetmab injection) is 1.0 mg/kg body weight, administered subcutaneously once a month. The full content of each vial is for single use only and vial should be properly discarded after puncture.

**Dosing Information:** Cats should be dosed by weight range according to the Dosing Chart below. Cats are given the full content of 1 or 2 vials based on body weight. Aseptically withdraw the total dose into a single syringe and administer immediately.

**Table 1. Dosing Chart**

<b>Weight of Cat (kg)</b>	<b>Volume</b>	<b>Number of Vials*</b>
2.5-7 kg	1 mL	1
7.1-14 kg	2 mL	2

\*1 mL frunevetmab injection per vial

For cats greater than 7 kg, the contents of more than one vial are required to administer a single dose. In those cases, withdraw the appropriate content from each required vial into the same syringe.

#### **CONTRAINDICATIONS:**

Do not use in case of hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Do not use in breeding, pregnant or lactating cats.

Do not use in cats less than 12 months or under 2.5 kg body weight.

**CAUTIONS:**

SOLENSIA contains a felinized monoclonal antibody. Discontinue use if signs of intolerance or anaphylaxis are observed.

The safe use of anti-NGF monoclonal antibodies (mAbs) with concurrent NSAIDs has not been studied in cats. The safe use of this product with other concurrent mAbs is not known.

The safety and efficacy of this product has not been investigated in cats with kidney disease IRIS stages 3 and 4. Use of the product in such cases should be based on a benefit-risk assessment performed by the treating veterinarian.

Since it may take at least two (2) monthly injections to reach steady-state drug concentrations, discontinuation prior to the second treatment may not result in maximum pain reduction (See EFFICACY section). If the response to treatment is not as desired after the second dose, the veterinarian should consider alternative treatments.

This drug may induce transient or persistent anti-drug antibodies. The induction of such antibodies is uncommon and may have no effect or may result in a decrease in efficacy in animals that responded to treatment previously. (See IMMUNOGENICITY section.)

If a vaccine is to be administered at the same time as treatment with SOLENSIA, they should be administered in different sites.

**WARNINGS:**

Keep out of reach of children.

Wash hands after use.

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, could potentially occur in the case of accidental self-injection.

The importance of Nerve Growth Factor in ensuring normal fetal nervous system development is well-established and laboratory studies conducted on nonhuman primates with human anti-NGF antibodies have shown evidence of reproductive and developmental toxicity. Pregnant women, women trying to conceive, and breastfeeding women should take extreme care to avoid accidental self-injection or needle stick injuries.

In case of accidental self-injection, seek medical advice immediately and show the package insert or the label to the physician.

**ADVERSE REACTIONS**

Mild, focal skin reactions (dermatitis, alopecia and pruritus) were observed commonly in field trials. The clinical safety of SOLENSIA dosed at 28-day intervals was assessed in a masked, controlled 112-day US field study evaluating the effectiveness of SOLENSIA for the alleviation of pain associated with osteoarthritis. Enrollment included 275 cats, 182 cats treated with SOLENSIA and 93 cats treated with placebo (vehicle control). Adverse reactions reported (and percent of cats affected) are provided below.

**Table 2.** Adverse Reactions Reported in the Field Study

<b>Adverse Reaction</b>	<b>SOLENSIA N=182 (%)</b>	<b>Vehicle Control N=93 (%)</b>
Vomiting	24 (13.2%)	10 (10.8%)
Injection site pain	20 (10.9%)	13 (14.0%)

Abnormal behavior and behavioral disorders <sup>2</sup>	13 (7.1%) <sup>3</sup>	6 (6.5%) <sup>4</sup>
Diarrhea	12 (6.6%)	5 (5.4%)
Renal insufficiency <sup>5</sup>	12 (6.6%)	4 (4.3%)
Anorexia	12 (6.6%)	4 (4.3%)
Lethargy	11 (6.0%)	3 (3.2%)
Dermatitis	11 (6.0%)	1 (1.1%)
Alopecia	10 (5.5%)	2 (2.2%)
Dehydration	8 (4.4%)	0 (0.0%)
Lameness <sup>6</sup>	8 (4.4%)	2 (2.2%)
Pruritus	7 (3.8%)	0 (0.0%)
Weight loss	6 (3.3%)	5 (5.4%)
Scabbing on head/neck	6 (3.3%)	1 (1.1%)
Gingival disorder	5 (2.7%)	0 (0.0%)
Bacterial skin infection	4 (2.2%)	1 (1.1%)
Otitis externa	4 (2.2%)	0 (0.0%)

<sup>1</sup> If a cat experienced the same event more than once, only the first occurrence is reported

<sup>2</sup> Behavior abnormal for the individual cat

<sup>3</sup> Individual cats may have more than one abnormal clinical sign: anxiety disorder (1), hiding (1), hypersomnia (1), inappropriate urination (5), sleeping with owner (1), vocalization (3), aggressive behavior (1)

<sup>4</sup> Individual cats may have more than one abnormal clinical sign: anxiety (2), disorientation (1), inappropriate urination (2), vocalization (1)

<sup>5</sup> If in an animal the renal condition worsened more than once during the study, only the first occurrence is reported

<sup>6</sup> New lameness or worsening of previous lameness

The safety of SOLENSIA was also evaluated in a masked, controlled 56-day exploratory field study to evaluate the effectiveness of SOLENSIA for the alleviation of pain associated with osteoarthritis in cats. Enrollment included 126 cats; 85 cats were treated with a frunvetmab injection manufactured similarly to SOLENSIA and 41 cats were administered a vehicle control. Cats were dosed at 28-day intervals and received up to two injections. The most frequently reported adverse reactions were digestive tract disorders, including vomiting and diarrhea, and skin disorders, including dermatitis/eczema and alopecia that were mostly attributed to irritation by an activity monitor collar required for the study.

The majority of adverse events reported during the study included signs associated with comorbidities often found in a population of cats.

## CLINICAL PHARMACOLOGY

### Mode of Action

Frunevetmab, a felinized therapeutic monoclonal antibody, is part of a new class of analgesics. Its therapeutic effect is due to the neutralization of nerve growth factor (NGF), which is released during inflammation and contributes to pain associated with several chronic conditions [1, 2, 3].

The neutralizing antibody frunevetmab has been shown to alleviate osteoarthritis pain in cats for approximately four weeks.

### **Pharmacokinetics**

In a laboratory safety study, healthy cats were administered frunevetmab injection subcutaneously 1X, 3X or 5X the maximum recommended dosage of 2.8 mg/kg once every twenty-eight days for six consecutive doses. The area under the plasma-concentration time curve, from time zero to the end of the dose interval ( $AUC_{0-t}$ ) and maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) increased in a less than dose proportional manner. Dosing every 28 days resulted in minimal accumulation over the course of five consecutive frunevetmab injection doses of 14 mg/kg (5X).

In cats with naturally-occurring osteoarthritis frunevetmab half-life was 10-12 days, the SC bioavailability was approximately 60% with maximum drug levels observed at 3-7 days after dose ( $T_{max}$ ).

In a field effectiveness study at the label dose in cats with osteoarthritis, steady-state was achieved after approximately 2 doses.

The metabolic pathway of SOLENSIA has not been characterized. As a monoclonal antibody, it is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in a manner similar to endogenous IgG.

## **EFFICACY**

### Pilot Efficacy Study

A 56-day, masked, controlled exploratory field study was conducted at fourteen U.S. veterinary clinics. The study enrolled 126 client-owned cats with clinical signs of osteoarthritis (OA) confirmed by radiography and orthopedic examination; enrolled cats needed to be  $\geq 2.5$  kg and over 6 months old. The enrolled cats were randomized to treatment with frunevetmab injection (n=85) or vehicle control (n=41). Frunevetmab was either administered subcutaneously on Days 0 and 28 or intravenously on Day 0 and subcutaneously on Day 28. Cats were dosed with frunevetmab injection or vehicle control based on body weight (2.5-7 kg cats received 1 mL, 7.1-14 kg cats received 2 mL).

Outcome measures for the control of pain associated with OA included comparison of the owner's evaluation of Client Specific Outcomes Measures (CSOM) at Days 14, 28, 42, and 56 compared to baseline (Day 0 before treatment); Owner Global Assessments on Days 28 and 56; and total orthopedic pain score completed by the veterinarian on Days 0, 28, and 56. The overall activity of the cats was recorded using accelerometers. For the CSOM, treatment success was defined as a reduction of at least 2 in the total CSOM score compared with the score at baseline. Cats that had an increase in score for any individual CSOM activity (regardless of the total CSOM score) were considered treatment failures. For the Owner Global Assessment, success was defined as an owner's impression of the response to treatment as Good or Excellent (*versus* Fair or Poor). Success was not defined for the veterinarian-assessed total orthopedic pain score.

The proportion of cats considered treatment successes based on the owner CSOM assessment and the Owner Global Assessment was greater in the frunevetmab group compared to the control group for all assessments. There were no significant differences between treatment groups for the total pain score or the total joint debility score obtained in the veterinarian’s orthopedic examination. Mean weekly activity counts in the frunevetmab group showed little change (mean decrease 0.9%), while the placebo group showed an average of 9.3% decrease in weekly activity (P=0.0637).

**Table 3.** Percent CSOM Success by Assessment Day

<b>Study Day</b>	<b>Frunevetmab Injection Success (%)</b>	<b>Vehicle Control Success (%)</b>
14	61.6	60.0
28	70.3	52.6
42	76.1	55.3
56	80.3	44.7

**Table 4.** Percent Owner Global Assessment Success by Assessment Day

<b>Study Day</b>	<b>Frunevetmab Injection Success (%)</b>	<b>Vehicle Control Success (%)</b>
28	55.4	26.3
56	72.9	32.4

### Field Efficacy Study

A 112-day, masked, randomized, controlled field study was conducted at twenty-one U.S. veterinary clinics. The study enrolled 275 client-owned cats with clinical signs of osteoarthritis (OA) confirmed by radiography and orthopedic examination; enrolled cats weighed 2.5-11.4 kg and were 1.6-22.4 years old. The enrolled cats were randomized to treatment with SOLENSIA (n=182) or vehicle control (n=93), administered subcutaneously on Days 0, 28, and 56. Cats were dosed with SOLENSIA or the vehicle control based on body weight (2.5-7 kg cats received 1 mL, 7.1-14 kg cats received 2 mL).

The primary outcome measure for success for the control of pain associated with OA was comparison of the owner’s evaluation of CSOM at Day 56 compared to baseline (Day 0 before treatment). Treatment success was defined as a reduction of at least 2 in the total CSOM score at Day 56 compared with the score at baseline. Cats that had an increase in score for any individual CSOM activity (regardless of the total CSOM score) or that received rescue analgesia prior to Day 56 were considered treatment failures. Secondary outcome measures included the total CSOM score on Days 28 and 84; Owner Global Assessments on Days 28, 56, and 84; and total orthopedic pain score completed by the veterinarian on Days 28, 56, and 84. Success was not defined for the veterinarian-assessed total pain score.

Statistically, cats in the SOLENSIA group had a significantly higher success rate at Day 56 (primary outcome) than cats in the control group (P = 0.0306). Cats in the SOLENSIA group had

a statistically higher success rate than cats in the control group (P = 0.0176) on Day 28. On Day 84, cats in the SOLENSIA group had a numerically higher success rate than cats in the control group, but the difference was not statistically significant (P = 0.0820).

**Table 5.** Percent CSOM Success by Assessment Day

Study Day	SOLENSIA (%)	Vehicle Control (%)
28	66.7	52.1
56	75.9	64.7
84	76.5	68.1

On Days 28 and 56, treatment related differences in the Owner Global Assessment scores were statistically significant (P = 0.0271 and P = 0.0354, respectively). There was no significant difference between treatment groups for the Owner Global Assessment scores on Day 84 (P=0.0969); however, the SOLENSIA group received a numerically higher percentage of excellent assessments (25.0%) compared to the control group (16.9%).

**Table 6.** Percent Owner Global Assessment Success by Assessment Day

Study Day	SOLENSIA (%)	Vehicle Control (%)
28	39.3	30.4
56	59.3	48.3
84	64.6	57.8

Statistically significant differences in the orthopedic examination variables between frunevetmab and placebo were observed on Day 56 and 84 (P=0.0238 and P=0.0350, respectively).

**Table 7.** Mean Veterinarian-Assessed Total Pain Score by Assessment Day

Study Day	SOLENSIA (change from screening)	Vehicle Control (change from screening)
Screening	34.1	33.7
28	28.6 (-5.3)	29.2 (-4.7)
56	27.5 (-6.4)	28.9 (-5.0)
84	27.3 (-6.6)	28.6 (-5.3)

**ANIMAL SAFETY:**

SOLENSIA was administered to healthy seven to eight-month-old cats (8 cats per group) at doses of 2.8 mg/kg (1X), 8.4 mg/kg (3X), and 14 mg/kg (5X) every 28 days for six consecutive doses. The control group (8 cats) received vehicle injections.

The most common findings included vomiting and diarrhea observed sporadically in all groups. The highest frequency of vomiting occurred in the 1X group. Clinically relevant skin findings included abrasions, alopecia, or scabs mostly around the face and ears. These findings were noted in three 1X cats, three 3X cats, and one 5X cat. Another 1X cat developed a 2 cm ventral neck lesion following clipping and blood collection on Day 87. Although irritation appeared

related to the clipping, the pruritus and prolonged recovery were deemed drug-related. The lesion healed when self-trauma was prevented including the placement of an e-collar for the remainder of the study. Body tremors and shivering were noted in one 3X cat on Day 28.

Flinching was occasionally associated with injections, most frequently noted during the first dosing in all dosing groups. Occasionally, scabs, small abrasions, or spot of alopecia were observed at the injection sites in all dosing groups. A few cats had transient swelling at injection sites.

Serum creatinine values in females were significantly higher in the 5X group compared to controls ( $P < 0.10$ ). Creatinine values on Day 28 were significantly higher ( $P = 0.0239$ ) in the 1X group compared to the control group. On Day 112, values were significantly higher ( $P = 0.0443$ ) in the 5X group compared to the control group. Creatinine values did not exceed the reference ranges in cats of either sex at any time point.

There was one 1X cat with mild focal discoloration of the left tibiofemoral joint cruciate ligament on gross pathology. There was no correlative pathology on microscopic examination. No lameness was reported in this cat or any cat over the course of this study.

One 1X cat had a small amount of bilirubinuria on Day 43. This cat had dark urine and hematuria on Days 43-45 with no evidence of UTI on urinalysis. The cat responded to a canned prescription urinary diet and recovered. This cat also vomited food, bile or hair on three days and had diarrhea or dark, tarry stools on two days. Another 3X cat had a small amount of bilirubinuria on Day 83 and orange colored urine. This cat also had elevated serum lactate dehydrogenase activity at three time points.

There was one 5X cat that had a small amount of bilirubinuria at the end of the study with lipid sediment. This cat also had focal hepatic lipodosis on histopathology.

No clinically significant changes related to frunevetmab were observed among the cats for food consumption, physical and neurological examinations, body weight, clinical pathology (hematology, coagulation and serum chemistry), gross pathology, histopathology or organ weights.

## **IMMUNOGENICITY**

All therapeutic proteins have the potential for immunogenicity, including the production of antibodies that bind to the therapeutic protein and may decrease efficacy. Such host-derived antibodies are also termed anti-drug antibodies (ADA). Monoclonal antibodies such as frunevetmab are a specific subclass of therapeutic proteins, and therefore have the potential to cause the cat to produce ADAs against frunevetmab.

The presence of binding antibodies to frunevetmab in cats was assessed using a screening and confirmatory assay approach. In controlled studies in cats with osteoarthritis, four out of 259 cats that received SOLENSIA once monthly developed anti-drug antibodies (ADAs). One cat tested positive for ADAs on Days 0, 28, 56, and 84. This cat had non-

detectable plasma drug concentration levels of SOLENSIA on Days 28 and 56, and was a treatment failure in the CSOM effectiveness analysis. However, this cat showed some improvement on the veterinary pain assessment throughout the study. No assessment for neutralizing antibodies was performed.

The observed incidence of antibody positivity in an assay is highly dependent on several factors including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to SOLENSIA with the incidence of antibodies to other products may not be appropriate.

**STORAGE:**

Store between 2-8°C. Do not freeze. Store in the original package. Protect from light.

**PRESENTATION:**

SOLENSIA is supplied in 1 mL single vials. The vials are packaged in cardboard boxes with either 1 vial, 2 vials, or 6 vials of 1 mL. Not all pack sizes may be marketed.

**REFERENCES:**

1. Isola M, Ferrari V, Miolo A, Stabile F, Bernardini D, Carnier P, Busetto R. Nerve growth factor concentrations in the synovial fluid from healthy dogs and dogs with secondary osteoarthritis. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*. 2011; 115: 189-204.
2. Enomoto M, Mantyh PW, Murrell J, Innes JF, Lascelles BDX. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet Rec*. 2019; 184(1): 23. doi:10.1136/vr.104590.
3. Hefti FF, Rosenthal A, Walicke PA, et al. Novel class of drugs based on antagonism of NGF. *Trends in Pharmacological Sciences* 2006; 27:85-91.

Zoetis® and Solensia are registered trademarks of Zoetis or its licensors.



Zoetis Canada Inc.  
Kirkland QC H9H 4M7

## **Package Insert (French)**

DIN XXXXXXXXX

**SOLENSIA<sup>MD</sup>**

**frunetvetmab pour injection**

### **Usage vétérinaire seulement**

**Anticorps monoclonal félin ciblant le facteur de croissance du tissu nerveux (NGF) pour chats**

### **STÉRILE**

### **DESCRIPTION**

SOLENSIA est une solution injectable contenant 7 mg/mL de frunetvetmab dans une solution tampon d'histidine (sorbitol, L-histidine, polysorbate, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau). Le frunetvetmab est un anticorps monoclonal thérapeutique pour chats qui neutralise le facteur de croissance du tissu nerveux (NGF, selon l'abréviation anglaise). Le produit ne contient pas d'agent de conservation.

### **INDICATION**

SOLENSIA est indiqué pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez le chat.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

La dose nominale de SOLENSIA (solution injectable de frunetvetmab) est de 1,0 mg/kg de poids corporel, à administrer par voie sous-cutanée une fois par mois. Chaque fiole est à usage unique, et doit être jetée de façon appropriée après avoir été ponctionnée.

**Posologie :** La dose est déterminée d'après le poids du chat conformément au tableau ci-dessous. Les chats reçoivent le contenu complet de 1 ou 2 fioles en fonction de leur poids corporel. Prélever aseptiquement la dose totale dans une seule seringue et administrer immédiatement.

**Tableau 1.** Fiche posologique

<b>Poids du chat (kg)</b>	<b>Volume</b>	<b>Nombre de fioles*</b>
2,5-7 kg	1 mL	1
7,1-14 kg	2 mL	2

\* 1 mL de solution injectable de frunetvetmab par fiole

Pour les chats de plus de 7 kg, le contenu de plus d'une fiole doit être administré en une seule dose. Dans ces cas, prélevez la totalité de la dose à partir des fioles requises dans la même seringue.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Ne pas administrer aux chats ayant une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Ne pas administrer aux animaux reproducteurs ni aux femelles gestantes ou allaitantes.  
Ne pas administrer aux chats âgés de moins de 12 mois ou pesant moins de 2,5 kg.

## **PRÉCAUTIONS**

SOLENSIA contient un anticorps monoclonal félinisé. Cesser l'utilisation si des signes d'intolérance ou d'anaphylaxie sont observés.

L'innocuité de l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-NGF en concomitance avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'a pas été étudiée chez les chats.

L'innocuité de l'utilisation de ce produit en concomitance avec d'autres anticorps monoclonaux n'est pas connue.

L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'a pas été étudiée chez les chats ayant une maladie rénale de stade IRIS 3 et 4. L'utilisation de ce produit chez ces patients devrait être basée sur une évaluation des risques et bénéfices par le vétérinaire traitant.

Étant donné que l'atteinte de la concentration du médicament à l'état d'équilibre peut nécessiter au moins deux (2) injections mensuelles, l'arrêt du traitement avant la deuxième injection peut ne pas entraîner une diminution optimale de la douleur (voir la section **EFFICACITÉ**). Si la réponse au traitement n'est pas conforme aux attentes après la deuxième dose, le médecin vétérinaire devrait envisager d'autres traitements.

Ce médicament peut induire une formation temporaire ou persistante d'anticorps anti-médicament. L'induction de tels anticorps est peu commune. Elle peut n'avoir aucun effet ou entraîner une diminution de l'efficacité chez les animaux qui ont répondu au traitement auparavant.

Les vaccins devraient être administrés à des sites d'injections différents s'ils sont administrés en même temps que SOLENSIA.

## **MISES EN GARDE**

Garder hors de la portée des enfants.

Se laver les mains après avoir utilisé le produit.

Des réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent potentiellement survenir en cas d'auto-injection accidentelle.

L'importance du facteur de croissance du tissu nerveux pour assurer le développement normal du système nerveux fœtal est bien établie, et des études de laboratoire menées sur des primates non humains avec des anticorps humains anti-NGF ont révélé des signes de toxicité pour la reproduction et le développement.

Les femmes enceintes, les femmes qui essaient de concevoir et les femmes qui allaitent doivent faire très attention pour éviter l'auto-injection accidentelle et les blessures par piqûre d'aiguille. En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la monographie du produit.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Des réactions cutanées focales légères (dermatite, alopecie et prurit) ont été observées couramment durant les essais menés sur le terrain. L'innocuité clinique de SOLENSIA administré à des intervalles de 28 jours a été évaluée lors d'une étude comparative avec insu d'une durée de 112 jours menée sur le terrain aux États-Unis afin d'évaluer l'efficacité de SOLENSIA pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose. Au total, 275 chats ont été recrutés : 182 ont été traités par SOLENSIA et 93 ont reçu un placebo (groupe témoin). Les réactions indésirables signalées (et le pourcentage de chats affectés) sont indiqués ci-dessous.

**Tableau 2.** Réactions indésirables signalées durant l'étude menée sur le terrain

<b>Réaction indésirable</b>	<b>SOLENSIA n = 182 (%)</b>	<b>Placebo n = 93 (%)</b>
Vomissements	24 (13,2 %)	10 (10,8 %)
Douleur au point d'injection	20 (10,9 %)	13 (14,0 %)
Comportement anormal et troubles du comportement <sup>2</sup>	13 (7,1 %) <sup>3</sup>	6 (6,5 %) <sup>4</sup>
Diarrhée	12 (6,6 %)	5 (5,4 %)
Insuffisance rénale <sup>5</sup>	12 (6,6 %)	4 (4,3 %)
Anorexie	12 (6,6 %)	4 (4,3 %)
Léthargie	11 (6,0 %)	3 (3,2 %)
Dermatite	11 (6,0 %)	1 (1,1 %)
Alopécie	10 (5,5 %)	2 (2,2 %)
Déshydratation	8 (4,4 %)	0 (0,0 %)
Boiterie <sup>6</sup>	8 (4,4 %)	2 (2,2 %)
Prurit	7 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Perte de poids	6 (3,3 %)	5 (5,4 %)
Croûtes sur la tête ou le cou	6 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Affection gingivale	5 (2,7 %)	0 (0,0 %)
Infection cutanée bactérienne	4 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Otite externe	4 (2,2 %)	0 (0,0 %)

<sup>1</sup> Si un chat a présenté le même signe clinique plus d'une fois, seule la première occurrence a été comptée.

<sup>2</sup> Comportement anormal pour le chat chez qui il a été observé.

<sup>3</sup> Les chats pouvaient présenter plus d'un signe clinique anormal : anxiété (1), comportement de se cacher (1), hypersomnie (1), miction inappropriée (5), sommeil avec le propriétaire (1), vocalisation (3), comportement agressif (1).

<sup>4</sup> Les chats pouvaient présenter plus d'un signe clinique anormal : anxiété (2), désorientation (1), miction inappropriée (2), vocalisation (1).

<sup>5</sup> Si l'atteinte rénale d'un animal s'est aggravée plus d'une fois au cours de l'étude, seule la première occurrence a été comptée.

<sup>6</sup> Nouvelle boiterie ou aggravation d'une boiterie antérieure.

L'innocuité de SOLENSIA a également été évaluée dans le cadre d'une étude exploratoire contrôlée de 56 jours menée sur le terrain avec insu afin d'évaluer l'efficacité de SOLENSIA pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez les chats. Au total, 126 chats ont été admis à cette étude : 85 ont été traités avec une solution injectable de frunvetmab fabriquée de manière similaire à SOLENSIA et 41 chats ont reçu un placebo. Les chats ont été traités à des intervalles de 28 jours et ont reçu jusqu'à deux injections. Les réactions indésirables les plus souvent signalées étaient les troubles digestifs, y compris les vomissements et la diarrhée, et les troubles cutanés, y compris des signes de dermatite/eczéma et d'alopécie qui étaient principalement attribués à l'irritation causée par le port d'un collier de surveillance de l'activité requis pour l'étude.

La majorité des réactions indésirables observées au cours de l'étude comprenaient des signes associés à des comorbidités souvent retrouvées dans une population de chats.

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le frunevetmab, un anticorps monoclonal thérapeutique félinisé, fait partie d'une nouvelle classe d'analgésiques. Son effet thérapeutique est dû à la neutralisation du facteur de croissance du tissu nerveux (NGF), qui est libéré lors de l'inflammation et contribue à la douleur associée à plusieurs affections chroniques [1, 2, 3]. Il a été démontré que le frunevetmab soulage la douleur associée à l'ostéoarthrose chez les chats pendant environ quatre semaines.

### **Pharmacocinétique**

Durant une étude d'innocuité réalisée en laboratoire, des chats en santé ont reçu une injection sous-cutanée de frunevetmab correspondant à 1 fois (1X), à 3 fois (3X) ou à 5 fois (5X) la dose maximale recommandée de 2,8 mg/kg tous les 28 jours pour un total de six doses consécutives. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, du temps zéro jusqu'à la fin de l'intervalle posologique ( $ASC_{0-t}$ ), et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) ont augmenté, mais moins que de façon proportionnelle à la dose. L'administration tous les 28 jours a entraîné une accumulation minimale au cours de cinq doses consécutives de 14 mg/kg (5X).

Chez les chats atteints d'ostéoarthrose d'origine naturelle, la demi-vie était de 10 à 12 jours, et la biodisponibilité après l'injection sous-cutanée était d'environ 60 % avec les concentrations maximales de médicament observées de 3 à 7 jours après l'administration ( $T_{max}$ ).

Lors d'une étude d'efficacité menée sur le terrain à la dose homologuée chez des chats souffrant d'ostéoarthrose, l'état d'équilibre a été atteint après environ 2 doses.

La voie métabolique de SOLENSIA n'a pas été caractérisée. Comme il s'agit d'un anticorps monoclonal, SOLENSIA devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques d'une manière similaire aux IgG endogènes.

## **EFFICACITÉ**

### Étude pilote d'efficacité

Une étude exploratoire contrôlée avec insu d'une durée de 56 jours a été menée dans 14 établissements vétérinaires américains. Au total, 126 chats appartenant à des clients présentant des signes cliniques d'ostéoarthrose confirmés par des radiographies et un examen orthopédique ont été admis; les chats devaient peser au moins 2,5 kg et être âgés de plus de 6 mois. Les chats ont été répartis aléatoirement pour recevoir une injection de frunevetmab (n = 85) ou de placebo (n = 41). Le frunevetmab a été administré soit par voie sous-cutanée aux jours 0 et 28, soit par voie intraveineuse au jour 0 et par voie sous-cutanée au jour 28. Le volume administré de

solution de frunvetmab ou de placebo était déterminé en fonction du poids des chats (les chats de 2,5 à 7 kg ont reçu 1 mL tandis que les chats de 7,1 à 14 kg ont reçu 2 mL).

Les paramètres d'évaluation du soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose comprenaient la comparaison de l'évaluation par le propriétaire de paramètres spécifiques d'après le questionnaire CSOM (*Client Specific Outcomes Measures*) aux jours 14, 28, 42 et 56 par rapport aux valeurs initiales (jour 0 avant le traitement), l'évaluation globale par le propriétaire aux jours 28 et 56, et le score total de douleur orthopédique évalué par le médecin vétérinaire aux jours 0, 28 et 56. L'activité globale des chats a été enregistrée à l'aide d'accéléromètres. Pour le questionnaire CSOM, le succès du traitement a été défini comme une réduction d'au moins 2 points du score total par rapport au score initial. Les chats qui ont présenté une augmentation du score d'un des éléments évalués par le questionnaire CSOM (peu importe le score total) ont été considérés comme des échecs du traitement. Pour l'évaluation globale par le propriétaire, le succès était défini comme l'impression que la réponse au traitement était bonne ou excellente (*et non* passable ou faible). Le succès n'a pas été défini pour le score total de douleur orthopédique déterminé par le médecin vétérinaire. La proportion de chats chez qui le traitement a été un succès d'après le questionnaire CSOM et l'évaluation globale du propriétaire était plus élevée dans le groupe frunvetmab que dans le groupe témoin à toutes les évaluations. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui a trait au score total de la douleur ou au score total d'incapacité articulaire établi lors de l'examen orthopédique par le médecin vétérinaire. La quantité d'activité hebdomadaire dans le groupe frunvetmab a montré peu de changement (diminution moyenne de 0,9 %), tandis qu'une diminution moyenne de 9,3 % a été notée dans le groupe témoin ( $p = 0,0637$ ).

**Tableau 3.** Taux de succès du traitement d'après le questionnaire CSOM, par jour d'évaluation

<b>Jour de l'étude</b>	<b>Succès du traitement dans le groupe frunvetmab (%)</b>	<b>Succès du traitement dans le groupe placebo (%)</b>
14	61,6	60,0
28	70,3	52,6
42	76,1	55,3
56	80,3	44,7

**Tableau 4.** Taux de succès du traitement selon l'évaluation globale du propriétaire, par jour d'évaluation

<b>Jour de l'étude</b>	<b>Succès du traitement dans le groupe frunvetmab (%)</b>	<b>Succès du traitement dans le groupe placebo (%)</b>
28	55,4	26,3
56	72,9	32,4

#### Étude d'efficacité menée sur le terrain

Une étude contrôlée, avec insu et répartition aléatoire, d'une durée de 112 jours a été menée sur le terrain dans 21 établissements vétérinaires américains. Au total, 275 chats appartenant à des clients et présentant des signes cliniques d'ostéoarthrose confirmés par des radiographies et un examen orthopédique ont été admis; ces chats pesaient entre 2,5 et 11,4 kg et étaient âgés de 1,6

à 22,4 ans. Les chats admis ont été répartis aléatoirement pour recevoir SOLENSIA (n = 182) ou un placebo (n = 93) par injection sous-cutanée aux jours 0, 28 et 56. Le volume administré était déterminé en fonction du poids des chats (les chats de 2,5 à 7 kg ont reçu 1 mL tandis que les chats de 7,1 à 14 kg ont reçu 2 mL).

Le principal paramètre d'évaluation du succès du soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose était l'évaluation du propriétaire au moyen du questionnaire CSOM au jour 56 par rapport à l'évaluation initiale (au jour 0 avant le traitement). Le succès du traitement a été défini comme une réduction d'au moins 2 points du score total au questionnaire CSOM au jour 56 par rapport au score initial. Les chats qui ont présenté une augmentation du score d'un des éléments évalués par le questionnaire CSOM (peu importe le score total) ou qui ont dû recevoir un traitement analgésique de secours avant le jour 56 ont été considérés comme des échecs du traitement. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient le score total au questionnaire CSOM aux jours 28 et 84, l'évaluation globale du propriétaire aux jours 28, 56 et 84, et le score total de douleur orthopédique évalué par le médecin vétérinaire aux jours 28, 56 et 84. Le succès n'a pas été défini pour le score total de douleur déterminé par le médecin vétérinaire.

Statistiquement, le taux de succès au jour 56 (paramètre principal) était significativement plus élevé dans le groupe SOLENSIA que dans le groupe témoin ( $p = 0,0306$ ). Le taux de succès était aussi statistiquement plus élevé dans le groupe de chats traités par SOLENSIA que dans le groupe de chats témoins ( $p = 0,0176$ ) au jour 28. Au jour 84, le taux de succès était plus élevé dans le groupe traité que dans le groupe témoin, mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,0820$ ).

**Tableau 5.** Taux de succès du traitement d'après le questionnaire CSOM, par jour d'évaluation

Jour de l'étude	SOLENSIA (%)	Placebo (%)
28	66,7	52,1
56	75,9	64,7
84	76,5	68,1

Aux jours 28 et 56, les différences liées au traitement quant aux scores de l'évaluation globale du propriétaire étaient statistiquement significatives ( $p = 0,0271$  et  $p = 0,0354$ , respectivement). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui a trait aux scores de l'évaluation globale du propriétaire au jour 84 ( $p = 0,0969$ ), mais le pourcentage d'évaluations excellentes était plus élevé dans le groupe SOLENSIA (25,0 %) que dans le groupe témoin (16,9 %).

**Tableau 6.** Taux de succès du traitement selon l'évaluation globale du propriétaire, par jour d'évaluation

Jour de l'étude	SOLENSIA (%)	Placebo (%)
28	39,3	30,4
56	59,3	48,3
84	64,6	57,8

Des différences statistiquement significatives concernant les éléments de l'examen orthopédique entre les groupes frunevetmab et placebo ont été observées aux jours 56 et 84 ( $p = 0,0238$  et  $p = 0,0350$ , respectivement).

**Tableau 7.** Score total moyen de la douleur déterminé par le médecin vétérinaire, par jour d'évaluation

Jour de l'étude	SOLENSIA (changement par rapport au score initial)	Placebo (changement par rapport au score initial)
Score initial	34,1	33,6
28	28,6 (-5,3)	29,2 (-4,7)
56	27,5 (-6,4)	28,9 (-5,0)
84	27,3 (-6,6)	28,6 (-5,3)

### INNOCUITÉ POUR L'ANIMAL

SOLENSIA a été administré à des chats en santé âgés de 7 à 8 mois (8 chats par groupe) à raison de 2,8 mg/kg (1X), de 8,4 mg/kg (3X) et de 14 mg/kg (5X) tous les 28 jours pour un total de six doses consécutives. Le groupe témoin (8 chats) a reçu des injections de placebo.

Les observations les plus courantes ont été des vomissements et des diarrhées notés sporadiquement dans tous les groupes. La fréquence la plus élevée de vomissements a été constatée dans le groupe 1X. Les observations cutanées cliniquement pertinentes comprenaient des éraflures, une alopecie ou des croûtes principalement autour de la face et des oreilles, et elles ont été signalées chez trois chats du groupe 1X, trois chats du groupe 3X et un chat du groupe 5X. Un autre chat du groupe 1X a développé une lésion de 2 cm sur la partie ventrale du cou après le rasage et le prélèvement sanguin au jour 87. Bien que l'irritation ait semblé être liée au rasage, le prurit et la récupération prolongée ont été jugés liés au médicament. La lésion a guéri une fois que les traumatismes auto-infligés ont été prévenus grâce à l'utilisation d'un collier élisabéthain pour le reste de l'étude. Des tremblements et des frissons ont été notés chez un chat du groupe 3X au jour 28.

Un tressaillement a été vu occasionnellement lors de l'injection, surtout lors de la première administration, dans tous les groupes de traitement. Des croûtes, des petites éraflures ou des zones d'alopecie ont parfois été observées aux points d'injection dans tous les groupes de traitement. Quelques chats ont aussi présenté une enflure transitoire dans la région de l'injection.

Les taux sériques de créatinine chez les femelles étaient significativement plus élevés dans le groupe 5X que dans le groupe témoin ( $p < 0,10$ ). Les valeurs de créatinine étaient significativement plus élevées dans le groupe 1X par rapport au groupe témoin au jour 28 ( $p = 0,0239$ ), ainsi que dans le groupe 5X par rapport au groupe témoin au jour 112 ( $p = 0,0443$ ). Cependant, les taux de créatinine n'ont à aucun moment dépassé les valeurs maximales de référence chez les chats des deux sexes.

Un chat du groupe 1X a présenté une légère décoloration focale du ligament croisé de l'articulation tibiofémorale gauche à la pathologie macroscopique. Il n'y avait pas de pathologie corrélée à l'examen microscopique. Aucune boiterie n'a été signalée chez ce chat ni aucun autre chat au cours de cette étude.

Un chat du groupe 1X a eu une légère bilirubinurie au jour 43. Ce chat avait une urine foncée et une hématurie aux jours 43 à 45 sans signe d'infection urinaire à l'analyse d'urine. Le chat a répondu à une diète d'ordonnance en conserve pour troubles urinaires et s'est rétabli. Il a également vomé de la nourriture, de la bile ou des poils pendant trois jours et a eu de la diarrhée ou des selles sombres et goudronneuses pendant deux jours. Un autre chat du groupe 3X a montré une légère bilirubinurie au jour 83 et une urine de couleur orange. Ce chat a également présenté une activité accrue de la lactodéshydrogénase sérique lors de trois évaluations.

Un chat du groupe 5X a eu une légère bilirubinurie à la fin de l'étude avec des lipides dans le sédiment urinaire. Ce chat présentait également une lipidose hépatique focale à l'histopathologie.

Aucun changement cliniquement significatif lié au frunevetmab n'a été observé chez les chats pour la consommation alimentaire, les examens physiques et neurologiques, le poids corporel, la pathologie clinique (hématologie, biochimie et paramètres de la coagulation), la pathologie macroscopique, l'histopathologie ni le poids des organes.

## **IMMUNOGÉNÉICITÉ**

Toutes les protéines thérapeutiques ont un potentiel d'immunogénicité. Elles peuvent ainsi induire la production d'anticorps pouvant se lier à elles, ce qui aurait pour effet de réduire leur efficacité. De tels anticorps provenant de l'hôte sont appelés anticorps anti-médicament. Les anticorps monoclonaux tels que le frunevetmab sont une sous-classe spécifique de protéines thérapeutiques, et ont donc le potentiel d'amener l'hôte à produire des anticorps anti-médicament ciblant le frunevetmab.

La présence d'anticorps se liant au frunevetmab chez les chats a été évaluée en utilisant une approche de tests de dépistage et de confirmation. Durant les études contrôlées menées chez des chats souffrant d'ostéoarthrose, 4 des 259 chats qui ont reçu SOLENSIA une fois par mois ont développé des anticorps anti-médicament. Un chat a été testé positif pour les anticorps anti-médicament aux jours 0, 28, 56 et 84. Ce chat n'avait pas de concentration plasmatique détectable de SOLENSIA aux jours 28 et 56, et a été un échec du traitement d'après l'analyse de l'efficacité à l'aide du questionnaire CSOM. Cependant, ce chat a montré une amélioration au chapitre de l'évaluation de la douleur par le médecin vétérinaire tout au long de l'étude. Il n'y a pas eu d'évaluation concernant les anticorps neutralisants.

L'incidence observée d'un résultat positif à un test de détection d'anticorps dépend fortement de plusieurs facteurs, tels que la sensibilité et la spécificité du test, la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants, et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi la comparaison de l'incidence des anticorps ciblant SOLENSIA avec celle des anticorps ciblant d'autres médicaments peut ne pas être appropriée.

## **ENTREPOSAGE**

Conserver entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Entreposer dans l’emballage d’origine. Protéger de la lumière.

## PRÉSENTATION

SOLENSIA est fourni en fioles à usage unique de 1 mL. Les fioles sont emballées dans des boîtes en carton contenant 2 fioles de 1 mL ou 6 fioles de 1 mL. Il est possible que certaines présentations ne soient pas commercialisées.

## RÉFÉRENCES

1. Schmelz M, Mantyh P, Malfait AM, Farrar J, Yaksh T, Tive L, Viktrup L. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain* 2019;160(10):2210.
2. Enomoto M, Mantyh PW, Murrell J, Innes JF, Lascelles BDX. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet Rec* 2019;184(1):23 (DOI : 10.1136/vr.104590).
3. Hefti frunvetmab, Rosenthal A, Walicke PA, *et al.* Novel class of drugs based on antagonism of NGF. *Trends in Pharmacological Sciences* 2006;27:85-91.

Zoetis<sup>MD</sup> et Solensia sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.



Zoetis Canada Inc.  
Kirkland (QC) H9H 4M7

**Inner Labels – Vial**

<p>DIN XXXXXXXX</p> <p><b>Pr</b>SOLENSIA<sup>®/MD</sup></p> <p>Frunevetmab injection Frunevetmab pour injection</p> <p>Veterinary Use Only Usage vétérinaire seulement</p> <p><b>Net 1 mL</b></p>	<p><b>7 mg/mL</b> </p> <p><b>For subcutaneous use in cats</b> <b>Pour administration sous-cutanée</b> <b>chez les chats</b></p> <p>Lot Exp</p>
---	---

**Outer Cartons**

Cardboard box with 1 vial of 1 mL

<p>7 mg/mL <b>Pt</b> SOLENSIA®/MD</p>			
<p><b>Pt</b> SOLENSIA®/MD</p>			<p>For Cats Pour chats</p>
<p><b>Active Ingredients:</b> frunvetmab, 7 mg/mL  <b>Indications:</b> For the alleviation of pain associated with osteoarthritis in cats.  <b>See package insert for complete directions for use.</b>  <b>Storage:</b> 2 - 8°C. Do not freeze. Protect from light.</p> <p><b>Ingrédients actifs :</b> frunvetmab, 7 mg/mL  <b>Indication :</b> Pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéarthrose chez le chat.  <b>Voir la notice d'emballage pour le mode d'emploi complet.</b>  <b>Entreposage :</b> Entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.</p> <p>Zoetis® and Solensia are registered trademarks of Zoetis or its licensors.</p> <p>Zoetis<sup>MD</sup> et Solensia sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.</p>	<p>Lot : Exp :</p>	<p><b>DIN XXXXXXXX</b>  <b>Pt</b> SOLENSIA <sup>TM/MD</sup> SOLENSIA <sup>TM/MD</sup>  <b>frunvetmab injection</b>  <b>frunvetmab pour injection</b>  <b>7 mg/mL</b></p> <p><i>Veterinary Use Only</i>  <i>Usage vétérinaire seulement</i></p> <p>Feline anti-NGF monoclonal antibody          Anticorps monoclonal félin anti-NGF          Sterile/Stérile</p> <p><b>Warnings:</b> Keep out of reach of children. <b>See package insert for complete warnings.</b>  <b>Mises en garde :</b> Garder hors de la portée des enfants. <b>Voir la notice d'emballage pour les mises en garde complètes.</b></p> <p><i>Net 1 x 1 mL</i></p>	<p><b>7 mg/mL</b></p> <p>Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7</p>

**Cardboard box with 2 vials of 1 mL each**

7 mg/mL <b>Pr</b> SOLENSIA®/MD			
<b>Pr</b> SOLENSIA®/MD			For Cats Pour chats
<p><b>Active Ingredients:</b> frunevetmab, 7 mg/mL  <b>Indications:</b> For the alleviation of pain associated with osteoarthritis in cats.  <b>See package insert for complete directions for use.</b>  <b>Storage:</b> 2-8°C. Do not freeze. Protect from light.</p> <p><b>Ingrédients actifs :</b> frunevetmab, 7 mg/mL  <b>Indication :</b> Pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéarthrose chez le chat.  <b>Voir la notice d'emballage pour le mode d'emploi complet.</b>  <b>Entreposage :</b> Entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.</p> <p>Zoetis® and Solensia are registered trademarks of Zoetis or its licensors.          Zoetis<sup>MD</sup> et Solensia sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants</p>	<p><b>Lot :</b> <b>Exp :</b></p>	<p>DIN XXXXXXXX  <b>Pr</b>SOLENSIA®/MD  <b>frunevetmab injection</b>  <b>frunevetmab pour injection</b>  <b>7 mg/mL</b></p> <p><i>Veterinary Use Only</i>  <i>Usage vétérinaire seulement</i></p> <p>Feline anti-NGF monoclonal antibody          Anticorps monoclonal félin anti-NGF          Sterile/Stérile</p> <p><b>Warnings:</b> Keep out of reach of children. <b>See package insert for complete warnings.</b>  <b>Mises en garde :</b> Garder hors de la portée des enfants. <b>Voir la notice d'emballage pour les mises en garde complètes.</b></p> <p><i>Net 2 x 1 mL</i></p>	<p>7 mg/mL</p> <p>Zoetis          Canada Inc.          Kirkland,          QC          H9H 4M7</p>

**Cardboard box with 6 vials of 1 mL each**

<p>7 mg/mL <b>Pt</b> SOLENSIA<sup>®/MD</sup></p>			
<p><b>Pt</b> SOLENSIA<sup>®/MD</sup></p>			<p>For Cats Pour chats</p>
<p><b>Active Ingredients:</b> frunvetmab, 7 mg/mL  <b>Indications:</b> For the alleviation of pain associated with osteoarthritis in cats.  <b>See package insert for complete directions for use.</b>  <b>Storage:</b> 2-8°C. Do not freeze. Protect from light.</p> <p><b>Ingrédients actifs :</b> frunvetmab, 7 mg/mL  <b>Indication :</b> Pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéarthrose chez le chat.  <b>Voir la notice d'emballage pour le mode d'emploi complet.</b>  <b>Entreposage :</b> Entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.</p> <p>Zoetis<sup>®</sup> and Solensia are registered trademarks of Zoetis or its licensors. Zoetis<sup>MD</sup> et Solensia sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.</p>	<p>Lot : Exp :</p>	<p><b>DIN XXXXXXXX</b>  <b>Pt</b> SOLENSIA<sup>®/MD</sup>  <b>frunvetmab injection</b>  <b>frunvetmab pour injection</b>  <b>7 mg/mL</b></p> <p><i>Veterinary Use Only</i>  <i>Usage vétérinaire seulement</i></p> <p>Feline anti-NGF monoclonal antibody          Anticorps monoclonal félin anti-NGF          Sterile/Stérile</p> <p><b>Warnings:</b> Keep out of reach of children. <b>See package insert for complete warnings.</b>  <b>Mises en garde :</b> Garder hors de la portée des enfants. <b>Voir la notice d'emballage pour les mises en garde complètes.</b></p> <p><i>Net 6 x 1 mL</i></p>	<p><b>7 mg/mL</b></p> <p>Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7</p>