

1 **PrCredelio™ PLUS**
2 **Display Trays**

3
4 **Main Panel**

5 PrCredelio™

6 PLUS

7 (lotilaner and milbemyacin oxime)

8 (lotilaner et oxime de milbémycine)

9
10 Chewable Tablets / Comprimés à croquer

11 <Picture of a Dog>

12
13
14 <Graphic of a Flea> <Graphic of a Tick> <Graphic of Heartworm> <Graphic of
15 Roundworm> <Graphic of a Calendar>

16
17 <Elanco Logo>

18
19 **Right Panel**

X ⁱ	COMPRIMÉS À CROQUER	<Picture of tablet> X ⁱⁱ mg lotilaner & X ⁱⁱⁱ mg oxime de milbémycine	X – X ^{iv} kg
----------------	------------------------	--	------------------------

20
21 Contient X boîtes de Xⁱ comprimés chacune

22 PrCredelio™

23 PLUS

24 (lotilaner et oxime de milbémycine)

<Graphic of a Flea>

<Graphic of a Tick>

<Graphic of Heartworm>

<Graphic of Roundworm>

<Graphic of a Calendar>

<Elanco Logo>

25
26 **Left Panel**

X ⁱ	CHEWABLE TABLETS	<Picture of tablet> X ⁱⁱ mg lotilaner & X ⁱⁱⁱ mg milbemyacin oxime	X – X kg
----------------	---------------------	---	----------

28 Contains X Cartons with Xⁱ Tablets in Each
29
30 PrCredelio™
31 PLUS
(lotilaner and milbemyacin oxime) / (lotilaner et oxime de milbémycine)

<Graphic of a Flea>

<Graphic of a Tick>

<Graphic of Heartworm>

<Graphic of Roundworm>

<Graphic of a Calendar>

<Elanco Logo>

32
33 **Back Panel**
34 Storage Conditions:
35 Store between 5°C and 30°C. Protect from light.
36
37 Conditions d'entreposage :
38 Conserver entre 5 et 30 °C. Protéger de la lumière.

39
40 Manufactured for: / Fabriqué pour :
41 Elanco Canada Limited
42 1919 Minnesota Court, Suite 401
43 Mississauga, Ontario L5N 0C9
44

45 **Top Panel**
46 Contains X Cartons with Xⁱ Tablets in Each
47 Contient X boîtes de Xⁱ comprimés chacune
48

X ⁱ	CHEWABLE TABLETS / COMPRIMÉS À CROQUER	<Picture of tablet> X ⁱⁱ mg lotilaner & X ⁱⁱⁱ mg milbemyacin oxime / X ⁱⁱ mg lotilaner & X ⁱⁱⁱ mg oxime de milbémycine	X – X ^v kg X – X ^{iv} kg
----------------	---	--	---

49
50 PrCredelio™
51 PLUS
52 (lotilaner and milbemyacin oxime)
53 (lotilaner et oxime de milbémycine)

i 1, 3, 6 or 18 tablets depending on presentation.

ⁱⁱ Lotilaner (En / Fr)	ⁱⁱⁱ Milbemycin Oxime (En / Fr)	^{iv} Body Weight (Fr)	^v Body Weight (En)
56.25 mg / 56,25 mg	2.11 mg / 2,11 mg	1,4 - 2,8 kg	1.4 - 2.8 kg
112.5 mg / 112,5 mg	4.22 mg / 4,22 mg	> 2,8 - 5,5 kg	>2.8 - 5.5 kg
225 mg	8.44 mg / 8,44 mg	> 5,5 - 11,0 kg	>5.5 - 11.0 kg
450 mg	16.88 mg / 16,88 mg	> 11,0 - 22,0 kg	>11.0 - 22.0 kg
900 mg	33.75 mg / 33,75 mg	> 22,0 - 45,0 kg	>22.0 - 45.0 kg

1 **PrCredelio™ PLUS**
2 **Package Insert**

3
4 **PrCredelio™ PLUS**

5 (lotilaner and milbemycin oxime chewable tablets)

6
7 **FOR VETERINARY USE ONLY**

8
9 **DESCRIPTION**

10 CREDELIO PLUS (lotilaner and milbemycin oxime) is an oral, once-a-month, flavoured
11 chewable tablet for dogs and puppies. CREDELIO PLUS is a white to beige round
12 biconvex chewable tablet with brownish spots, beveled edges, and the letter “I”
13 debossed on one side of the tablet.

14
15 **THERAPEUTIC CLASSIFICATION**

16 Lotilaner is a member of the isoxazoline family. Lotilaner has the chemical composition
17 of 5-[(5S)-4,5-dihydro-5-(3,4,5-trichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-3-methyl-
18 N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]- 2-thiophenecarboxamide.

19
20 Milbemycin oxime is a macrocyclic lactone containing two major factors, A₃ and A₄.

21
22 **INDICATIONS**

23 CREDELIO PLUS is for use in dogs and puppies and is indicated:

- 24 1. For the treatment and control of adult ticks [*Amblyomma americanum* (Lone Star
25 tick), *Dermacentor variabilis* (American dog tick), *Ixodes scapularis* (black-legged
26 or deer tick) and *Rhipicephalus sanguineus* (brown dog tick)] infestations.
- 27 2. For the treatment and prevention of flea (*Ctenocephalides felis*) infestations and
28 as part of a treatment strategy for the control of flea allergy dermatitis (FAD).
- 29 3. For the treatment and control of roundworms (adult and larval L4 and L5
30 *Toxocara canis*).
- 31 4. For the prevention of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). See CAUTIONS.

32
33 CREDELIO PLUS is intended for use where treatment and/or prevention of two or more
34 of the indications above is required concurrently.

35
36 **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

37 CREDELIO PLUS chewable tablets are given orally once a month, at the minimum
38 dosage of 20 - 41 mg lotilaner/kg body weight and 0.75 – 1.53 mg milbemycin oxime/kg
39 body weight.

40
41 Use the table to find the right dose for the dog’s weight.

42
43 **Dosage Schedule**

Body Weight	Lotilaner Content per Tablet (mg)	Milbemycin Oxime Content per Tablet (mg)	Tablets to be Administered
-------------	-----------------------------------	--	----------------------------

Ranges (kg)			
1.4 to 2.8	56.25	2.11	One
>2.8 to 5.5	112.5	4.22	One
>5.5 to 11.0	225	8.44	One
>11.0 to 22.0	450	16.88	One
>22.0 to 45.0	900	33.75	One
>45.0	Administer the appropriate combination of tablets		

44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81

Administer CREDELIO PLUS with food or immediately after feeding.

Flea Treatment and Prevention

Treatment with CREDELIO PLUS may begin at any time of the year, preferably starting one month before fleas become active and continuing monthly through the end of flea season.

To minimize the likelihood of flea reinfestation, it is important to treat all animals within a household with an approved flea protection product.

Tick Treatment and Control

Treatment with CREDELIO PLUS may begin at any time of the year.

Heartworm Prevention

For the prevention of heartworm disease, CREDELIO PLUS must be given at regular monthly intervals during the time of the year when mosquitoes, ticks and/or fleas are present. CREDELIO PLUS should be administered at monthly intervals beginning within 1 month of the dog’s first seasonal exposure to mosquitoes and continuing until 2 months after the dog’s last seasonal exposure, based on the local epidemiological situation.

Dogs travelling to a heartworm region should start medication within a month after arrival there.

Heartworm prevention treatment should be continued monthly, with the last administration being given 2 months after the dog has left the region.

Nematode Treatment and Control

CREDELIO PLUS can be used as part of the seasonal treatment of ticks and/or fleas in dogs with diagnosed, or at risk from, concurrent gastrointestinal nematode infections. A single treatment is effective for the treatment of the indicated gastrointestinal roundworm stages.

CONTRAINDICATIONS

Do not give to puppies younger than 8 weeks of age or to dogs weighing less than 1.4 kg.

82 **CAUTIONS**

83 The safe use of CREDELIO PLUS in breeding, pregnant or lactating dogs has not been
84 evaluated.

85
86 CREDELIO PLUS is not 100% effective for the prevention of all strains of heartworm
87 (see EFFICACY).

88
89 All dogs > 6 months of age should be tested for existing heartworm infection prior to
90 starting treatment for the first time. Annual testing of all dogs for heartworm should be
91 done.

92
93 Lotilaner is a member of the isoxazoline class. This class has been associated with
94 neurological adverse reactions including tremors, ataxia, and seizures. Seizures have
95 been reported in dogs receiving isoxazoline class drugs, even in dogs without a history
96 of seizures. Use with caution in dogs with a history of seizures or neurological disorders.

97
98 Lotilaner and milbemycin oxime have been shown to be a substrate for P-glycoprotein
99 (P-gp) and therefore could interact with other P-gp substrates (for example, digoxin,
100 doxorubicin) or other macrocyclic lactones. Therefore, concomitant treatment with other
101 P-gp substrates could lead to enhanced toxicity.

102
103 Some Collies and other p-glycoprotein-deficient dogs with MDR or ABCB1-1 delta gene
104 mutation are known to be more sensitive to the macrocyclic lactone class of
105 medications. Such dogs may be susceptible to macrocyclic lactone toxicity with over-
106 dosing or when used in combination with other P-gp drugs. Signs of depression,
107 hypersalivation, tremor and ataxia have been associated with macrocyclic lactone
108 toxicity.

109
110 Fleas and ticks need to start feeding on the dog to become exposed to lotilaner;
111 therefore the risk of transmission of vector-borne diseases cannot be excluded.

112
113 Parasite resistance to any particular class of parasiticides may develop following the
114 frequent, repeated use of a product of that class. Therefore, the use of this product
115 should be based on the assessment of each individual case and on local
116 epidemiological information about the current susceptibility of the target species in order
117 to limit the possibility of a future selection for resistance.

118
119 **WARNINGS**

120 Wash hands after handling the product. In case of accidental ingestion, contact a
121 physician immediately. Keep out of reach of children.

122
123 **ADVERSE REACTIONS**

124 In clinical studies, no serious adverse reactions were reported and adverse reactions
125 such as gastrointestinal signs (diarrhea, vomiting and colitis), anorexia, lethargy,
126 hepatopathy, pruritus and changes in behaviour were uncommonly (more than 1 but
127 less than 10 animals in 1,000 animals treated) reported. These occurrences were
128 generally self-limiting and of short duration.

129
130
131
132
133
134
135

In a multi-centred field effectiveness and safety conducted in the USA, 159 client owned dogs received CREDELIO PLUS and 158 client owned dogs received a positive control article. The treatments were administered once monthly for up to 11 months. The table below is a Summary of the Adverse Events occurring at 1% or greater (animal rate) in the safety population.

Adverse Event	CREDELIO PLUS n=159	Positive Control Article n=158
Diarrhea	8.81% (14)	6.96% (11)
Emesis	8.18% (13)	9.49% (15)
Anorexia	5.03% (8)	6.96% (11)
Lethargy	3.14% (5)	2.53% (4)
Uncoded Sign*	2.52% (4)	5.06% (8)
Hemorrhagic Diarrhea	1.89% (3)	1.27% (2)
Hepatopathy	1.89% (3)	0.63% (1)
Pruritus	1.26% (2)	3.16% (5)
Colitis	1.26% (2)	1.90% (3)
Aggression	1.26% (2)	0.63% (1)
Digestive Tract Hemorrhage not otherwise specified	1.26% (2)	0% (0)
Hyperactivity	1.26% (2)	0% (0)
Ataxia	0% (0)	1.27% (2)

136 *Dogs that had parasitic infections/infestations indicated for treatment and control by the
137 drug the dog received.

138

139 To report suspected adverse drug events or for technical assistance, contact Elanco
140 Canada Limited at 1-800-265-5475.

141

142 **PHARMACOLOGY**

143 **Pharmacodynamics**

144 Lotilaner

145 Lotilaner is an insecticide and acaricide of the isoxazoline family. It is a pure enantiomer
146 that is active against adult ticks and fleas.

147

148 Lotilaner is a potent inhibitor of gamma-aminobutyric acid (GABA)-gated chloride
149 channels and to a lesser extent of glutamate-gated chloride ion channels of insects and
150 ticks, resulting in rapid death of ticks and fleas.

151

152 Milbemyacin Oxime

153 Milbemyacin oxime is a systemically active macrocyclic lactone isolated from the
154 fermentation of *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. It contains two
155 major factors, A₃ and A₄ (ratio of A₃:A₄ is 20:80). Milbemyacin oxime is an antiparasitic
156 endectocide with activity against larval (L4/L5) and adult stages of nematodes, as well
157 as larvae (L3/L4) of *Dirofilaria immitis*.

158

159 The activity of milbemycin oxime is related to its action on invertebrate
160 neurotransmission. Milbemycin oxime, like avermectins and other milbemycins,
161 increases nematode and insect membrane permeability to chloride ions via glutamate-
162 gated chloride ion channels. This leads to hyperpolarisation of the neuromuscular
163 membrane and flaccid paralysis and death of the parasite.

164

165 **Pharmacokinetics**

166 Absorption

167 Lotilaner is readily absorbed following oral administration and peak plasma
168 concentration is reached within 3-5 hours. Milbemycin A₃ 5-oxime and milbemycin A₄ 5-
169 oxime are also rapidly absorbed following oral administration with a T_{max} of
170 approximately 2 - 4 hours for each drug substance. Food enhances the absorption of
171 both lotilaner and milbemycin oxime. The bioavailability of lotilaner is 75% and that of
172 milbemycin (A₃ and A₄ 5-oximes) is approximately 60%.

173

174 Distribution

175 Lotilaner and milbemycin A₃ and A₄ 5-oximes are extensively distributed in dogs where
176 volume of distribution after intravenous administration is 3 - 4 L/kg. Plasma protein
177 binding is high for both lotilaner and milbemycin oxime (>95%).

178

179 Metabolism and Excretion

180 Lotilaner is metabolized to a small extent into more hydrophilic compounds which are
181 observed in faeces and urine.

182

183 The major route of elimination for lotilaner is biliary excretion, with renal excretion being
184 the minor route of elimination (less than 10% of the dose). Pharmacokinetics change as
185 young puppies grow to adult dogs. The terminal half-life is approximately 10 days in
186 puppies at 2 months of age. The terminal half-life is approximately 24 days in the adult
187 dog. The long terminal half-life in the adult dog provides effective blood concentrations
188 for the entire duration of the inter-dosing interval. With repeated monthly doses,
189 accumulation is observed with steady state being reached after the fourth monthly dose.

190

191 The primary fecal and urinary metabolites of milbemycin oxime in dog were identified as
192 glucuronide conjugates of milbemycin A₃ or A₄ 5-oximes, dealkylated milbemycin A₃ or
193 A₄ 5-oximes, and hydroxylated milbemycin A₄ 5-oxime. Hydroxymilbemycin A₄ 5-oxime
194 was detected only in plasma, but not in urine or feces, suggesting predominant
195 excretion of conjugated metabolites in the dog.

196

197 Milbemycin A₄ 5-oxime eliminates more slowly than milbemycin A₃ 5-oxime (clearance
198 after intravenous administration was 47.0 and 106.8 mL/h/kg, respectively) resulting in
199 exposure (AUC) to milbemycin A₄ that is higher than to milbemycin A₃ 5-oxime. The
200 mean elimination half-lives were 27 hours for A₃ and 57 hours for A₄ in the adult dog.
201 The clearance of milbemycin oxime was higher and the terminal half-lives were shorter
202 for milbemycin oxime in puppies. Excretion of milbemycin A₃ and A₄ 5-oxime is primarily
203 via faeces, and also to a lesser extent in the urine.

204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249

SAFETY

In a margin of safety study, CREDELIO PLUS was administered orally to 24, 8-week old Beagle puppies at average doses of 1, 3 and 5 times the recommended dose at 28-day intervals over a 9-month period. In a separate margin of safety study, CREDELIO PLUS was administered orally to 24, 11-month old Beagle puppies at average doses of 1, 3 and 5 times the recommended dose at 28-day intervals over a 7-month period.

In both studies, the dose multiples were achieved by administering the 1x dose for 1, 3 or 5 consecutive days during each dose cycle. There were also 8 control dogs that were not treated in both studies. CREDELIO PLUS was not associated with any clinically significant changes in daily observations, body weights, food consumption data, ophthalmoscopic, physical and neurological examinations, and hematology, clinical chemistry, coagulation or urinalysis parameters. Treatment with CREDELIO PLUS was not associated with any other clinically significant adverse clinical observations, gross pathology or histopathological changes.

In a third study, CREDELIO PLUS was administered orally to 36, 12-month old Beagle dogs at average doses of 1, 3 and 6 times the maximum recommended dose on a single occasion. There were also 12 control dogs that were not treated. CREDELIO PLUS was not associated with any clinically significant changes in daily observations, food consumption data, physical and neurological examinations, or adverse clinical observations.

EFFICACY

Fleas: In a laboratory study, CREDELIO PLUS killed 100% of fleas within 24 hours through Day 30.

Ticks: In one well-controlled laboratory study, CREDELIO PLUS was effective against *Rhipicephalus sanguineus* (brown dog tick) with $\geq 99\%$ effectiveness 48 hours post-infestation for 30 days.

Intestinal Nematode: In two additional laboratory studies, CREDELIO PLUS was $\geq 96.8\%$ effective against immature (fourth stage larvae and immature adult) *Toxocara canis* (roundworm).

Heartworm: In well-controlled laboratory study, a single dose of CREDELIO PLUS was 100% effective against induced heartworm infections using a heartworm isolate obtained from Georgia (Georgia II isolate). In two laboratory studies using the Wildcat isolate efficacy ranged from 79.6-88.4% when CREDELIO PLUS was administered monthly for up to 6 months.

In another well-controlled laboratory study, CREDELIO PLUS was 100% effective against induced heartworm infections when administered for 2 consecutive monthly doses. This study was conducted using a heartworm isolate obtained from South Carolina (Berkeley isolate).

250
251 In a positive-controlled 11-month US field study in client owned dogs, no dogs treated
252 with CREDELIO PLUS were positive for heartworm infection as determined by
253 heartworm antigen testing and microfilaria testing. CREDELIO PLUS was used
254 concurrently with other medications, such as vaccines, anthelmintics, antibiotics,
255 steroids, NSAIDs, anesthetics, and antihistamines. No adverse reactions were
256 attributed to the concomitant use of CREDELIO PLUS with other medications.

257

258 **Palatability**

259 In the same U.S. field study with client owned dogs, 806 doses of CREDELIO PLUS
260 were given to 159 dogs with 100% administration success by dog owners. There were
261 no reports of unsuccessful dosing. Eighty-one percent of the doses were accepted
262 when offered either free choice or with food; 18.2% of doses were administered by
263 placing the tablet in the back of the dog's mouth.

264

265 **STORAGE CONDITIONS**

266 Store between 5°C and 30°C. Protect from light.

267

268 **HOW SUPPLIED**

269 The product is available in five sizes: 56.25/2.11, 112.5/4.22, 225/8.44, 450/16.88, or
270 900/33.75 mg lotilaner/milbemycin oxime per tablet. Each chewable tablet size is
271 available in colour-coded packages of 1, 3, 6 or 18 flavoured chewable tablets. Not all
272 package sizes may be marketed.

273

274 **MANUFACTURED FOR**

275 Elanco Canada Limited
276 1919 Minnesota Court, Suite 401
277 Mississauga, Ontario L5N 0C9

278

279 **DATE: March 2022**

280

281 Credelio, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates.
282 ©2022 Elanco or its affiliates.

283

284 <Elanco Logo>

1 **PrCredelio™ PLUS**
2 **Package Insert**

3
4 **PrCredelio™ PLUS**

5 (comprimés à croquer de lotilaner et d'oxime de milbémycine)

6
7 **POUR USAGE VÉTÉRIINAIRE SEULEMENT**

8
9 **DESCRIPTION**

10 CREDELIO PLUS (lotilaner et oxime de milbémycine) est un comprimé à croquer
11 aromatisé, administré par voie orale 1 fois par mois, pour chiens et chiots. CREDELIO
12 PLUS est offert en comprimés à croquer biconvexes ronds, de couleur blanche à beige
13 avec des taches brunâtres, des bords biseautés et la lettre « I » inscrite en creux sur
14 une face du comprimé.

15
16 **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

17 Le lotilaner appartient à la famille des isoxazolines. La composition chimique du
18 lotilaner est 5-[(5S)-4,5-dihydro-5-(3,4,5-trichlorophényl)-5-(trifluorométhyl)-3-
19 isoxazolyl]-3-méthyl-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroéthyl)amino]éthyl]-2-thiophène-
20 carboxamide.

21
22 L'oxime de milbémycine est une lactone macrocyclique qui renferme deux principaux
23 facteurs, A₃ et A₄.

24
25 **INDICATIONS**

26 CREDELIO PLUS est indiqué chez les chiens et les chiots :

- 27 1. dans le traitement et la maîtrise des infestations de tiques adultes (*Amblyomma*
28 *americanum* [tique étoilée d'Amérique], *Dermacentor variabilis* [tique américaine
29 du chien], *Ixodes scapularis* [tique à pattes noires ou du chevreuil] et
30 *Rhipicephalus sanguineus* [tique du chenil]);
- 31 2. dans le traitement et la prévention des infestations de puces (*Ctenocephalides*
32 *felis*), et dans le cadre d'une stratégie thérapeutique visant la maîtrise de la
33 dermatite allergique aux piqûres de puces;
- 34 3. dans le traitement et le contrôle des ascarides (larves de stade L4 ou L5 et
35 adultes de *Toxocara canis*);
- 36 4. dans la prévention de la dirofilariose (maladie du ver du cœur) causée par
37 *Dirofilaria immitis* (voir la section PRÉCAUTIONS).

38
39 CREDELIO PLUS est indiqué lorsque le traitement et/ou la prévention d'au moins deux
40 des maladies comprises dans les indications ci-dessus sont requis simultanément.

41
42 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

43 Les comprimés à croquer CREDELIO PLUS sont administrés par voie orale, 1 fois par
44 mois, à la dose minimale de 20 à 41 mg de lotilaner/kg et de 0,75 à 1,53 mg d'oxime de
45 milbémycine/kg de poids corporel.

47 Utiliser le tableau pour trouver la bonne dose en fonction du poids du chien.

48

49 **Schéma posologique**

Intervalle de poids corporel (kg)	Lotilaner – Teneur par comprimé (mg)	Oxime de milbémycine – Teneur par comprimé (mg)	Nombre de comprimés à administrer
1,4 – 2,8	56,25	2,11	1
> 2,8 – 5,5	112,5	4,22	1
> 5,5 – 11,0	225	8,44	1
> 11,0 – 22,0	450	16,88	1
> 22,0 – 45,0	900	33,75	1
> 45,0	Administrer le nombre approprié de comprimés		

50

51 Administrer CREDELIO PLUS avec de la nourriture ou immédiatement après un repas.

52

53 **Traitement et prévention des infestations de puces**

54 Le traitement par CREDELIO PLUS peut être instauré à n'importe quel moment de
55 l'année, de préférence 1 mois avant que les puces deviennent actives, et se poursuivre
56 mensuellement jusqu'à la fin de la saison des puces.

57

58 Pour réduire au minimum la possibilité d'une nouvelle infestation de puces, il est
59 important de traiter tous les animaux à la maison à l'aide d'un produit antipuces
60 homologué.

61

62 **Traitement et maîtrise des infestations de tiques**

63 Le traitement par CREDELIO PLUS peut être instauré à n'importe quel moment de
64 l'année.

65

66 **Prévention de la dirofilariose**

67 Pour la prévention de la dirofilariose, CREDELIO PLUS doit être donné régulièrement à
68 intervalles de 1 mois durant la période de l'année où les moustiques, les tiques et/ou les
69 puces sont présents. CREDELIO PLUS doit être administré à intervalles de 1 mois, à
70 partir du mois qui suit la première exposition saisonnière aux moustiques, et le
71 traitement doit être poursuivi pendant 2 mois après la dernière exposition saisonnière,
72 en fonction de la situation épidémiologique locale.

73

74 Pour les chiens qui voyagent dans une région où la dirofilariose est présente, le
75 traitement doit être amorcé au cours du mois qui suit leur l'arrivée dans cette région.

76

77 Le traitement préventif contre la dirofilariose doit être poursuivi 1 fois par mois, et la
78 dernière dose doit être administrée 2 mois après que le chien a quitté la région.

79

80 **Traitement et contrôle des nématodes**

81 CREDELIO PLUS peut être utilisé pour le traitement saisonnier des tiques et/ou des
82 puces chez les chiens qui ont une infection concomitante par des nématodes gastro-

83 intestinaux diagnostiquée ou qui présentent un risque d'une telle infection. Un seul
84 traitement se révèle efficace pour le traitement des ascarides gastro-intestinaux aux
85 stades indiqués.

86

87 **CONTRE-INDICATIONS**

88 Ne pas utiliser chez les chiots de moins de 8 semaines ou chez les chiens pesant
89 moins de 1,4 kg.

90

91 **PRÉCAUTIONS**

92 L'innocuité de CREDELIO PLUS n'a pas été évaluée chez les chiens reproducteurs ni
93 chez les chiennes gestantes ou qui allaitent.

94

95 CREDELIO PLUS n'est pas efficace à 100 % contre toutes les souches de *Dirofilaria*
96 (voir la section EFFICACITÉ).

97

98 Tous les chiens âgés de 6 mois ou plus devraient faire l'objet d'un test de dépistage de
99 la dirofilariose avant de recevoir un traitement préventif pour la première fois. Le
100 dépistage annuel de la dirofilariose est recommandé pour tous les chiens.

101

102 Le lotilaner appartient à la classe des isoxazolines. Cette classe a été associée à des
103 réactions indésirables neurologiques, dont des tremblements, une ataxie et des crises
104 convulsives. Des crises convulsives ont été signalées chez des chiens recevant des
105 médicaments de la classe des isoxazolines, même chez des chiens sans antécédents
106 de crises convulsives. Utiliser avec prudence chez des chiens qui ont des antécédents
107 de crises convulsives ou de troubles neurologiques.

108

109 Le lotilaner et l'oxime de milbémycine sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) et
110 pourraient donc interagir avec d'autres substrats de la P-gp (par exemple, la digoxine et
111 la doxorubicine) ou d'autres lactones macrocycliques. Par conséquent, le traitement
112 concomitant avec d'autres substrats de la P-gp pourrait entraîner une toxicité accrue.

113

114 On sait que certains colleys et autres chiens ayant une carence en P-gp et une
115 mutation du gène MDR1 ou ABCB1 démontrent une sensibilité accrue aux
116 médicaments de la classe des lactones macrocycliques. Ces chiens peuvent présenter
117 des effets de toxicité des lactones macrocycliques (par exemple, de l'abatement, de
118 l'hypersalivation, des tremblements ou une ataxie) en cas de surdosage ou lorsqu'ils
119 reçoivent en concomitance d'autres médicaments substrats de la P-gp.

120

121 Étant donné que les puces et les tiques doivent d'abord se nourrir sur l'animal pour être
122 exposées au lotilaner, le risque de transmission de maladies à vecteur ne peut être
123 exclu.

124

125 Une résistance des parasites à une classe particulière d'antiparasitaires peut survenir
126 par suite de l'utilisation fréquente et répétée d'un produit de cette classe. Par
127 conséquent, la décision d'utiliser ce produit devrait être fondée sur l'évaluation de
128 chaque cas individuel et sur l'information épidémiologique locale concernant la

129 sensibilité actuelle de l'espèce parasitaire cible, afin de limiter la possibilité d'exercer
130 une pression de sélection en faveur des parasites résistants.

131

132 **MISES EN GARDE**

133 Se laver les mains après avoir manipulé le produit. En cas d'ingestion accidentelle,
134 consulter un médecin immédiatement. Garder hors de la portée des enfants.

135

136 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

137 Dans les études cliniques, aucune réaction indésirable grave n'a été relevée, et les cas
138 signalés de réactions telles que signes gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements et
139 colite), anorexie, léthargie, hépatopathie, prurit et altération du comportement ont été
140 peu fréquents (plus de 1, mais moins de 10 cas par 1 000 animaux traités). Ces
141 réactions ont généralement disparu spontanément et ont été de courte durée.

142

143 Lors d'une étude multicentrique sur l'efficacité et l'innocuité menée sur le terrain aux
144 États-Unis, 159 chiens appartenant à des clients ont reçu CREDELIO PLUS et
145 158 chiens appartenant à des clients ont reçu un produit actif de comparaison. Les
146 traitements ont été administrés une fois par mois, pendant une durée maximale de
147 11 mois. Le tableau ci-dessous résume les réactions indésirables signalées chez 1 %
148 ou plus des animaux dans la population de l'analyse d'innocuité.

149

Réaction indésirable	CREDELIO PLUS n = 159	Produit actif de comparaison n = 158
Diarrhée	8,81 % (14)	6,96 % (11)
Vomissements	8,18 % (13)	9,49 % (15)
Anorexie	5,03 % (8)	6,96 % (11)
Léthargie	3,14 % (5)	2,53 % (4)
Autre réaction (sans code)*	2,52 % (4)	5,06 % (8)
Diarrhée hémorragique	1,89 % (3)	1,27 % (2)
Hépatopathie	1,89 % (3)	0,63 % (1)
Prurit	1,26 % (2)	3,16 % (5)
Colite	1,26 % (2)	1,90 % (3)
Agressivité	1,26 % (2)	0,63 % (1)
Saignement digestif (sans autre précision)	1,26 % (2)	0 % (0)
Hyperactivité	1,26 % (2)	0 % (0)
Ataxie	0 % (0)	1,27 % (2)

150 *Les chiens avaient l'infection/infestation parasitaire indiquée correspondant au
151 traitement et contrôle par la drogue que le chien a reçue.

152

153 Pour signaler tout effet indésirable soupçonné du médicament ou pour obtenir un
154 soutien technique, appeler Elanco Canada Limited au 1-800-265-5475.

155

156 **PHARMACOLOGIE**

157 **Pharmacodynamie**

158 Lotilaner

159 Le lotilaner est un insecticide et un acaricide de la famille des isoxazolines. C'est un
160 énantiomère pur qui s'est avéré efficace contre les puces et les tiques adultes.

161
162 Le lotilaner est un puissant inhibiteur des canaux chlorure GABA (acide gamma-
163 aminobutyrique)-dépendants et, dans une moindre mesure, des canaux chlorure
164 glutamate-dépendants chez les insectes et les tiques, ce qui entraîne la mort rapide des
165 tiques et des puces.

166
167 Oxime de milbémycine

168 L'oxime de milbémycine est une lactone macrocyclique active obtenue par la
169 fermentation de *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*. Elle renferme deux
170 principaux facteurs, A₃ et A₄ (rapport A₃:A₄ de 20:80). C'est un antiparasitaire
171 endectocide actif sur les formes larvaire (L4 et L5) et adulte des nématodes, ainsi que
172 sur les larves (L3 et L4) de *Dirofilaria immitis*.

173
174 L'activité de l'oxime de milbémycine est liée à son action sur la neurotransmission chez
175 les invertébrés. L'oxime de milbémycine, tout comme les avermectines et les autres
176 milbémycines, augmente chez les nématodes et les insectes la perméabilité
177 membranaire aux ions chlorure par l'intermédiaire des canaux chlorure glutamate-
178 dépendants. Cela provoque une hyperpolarisation de la membrane neuromusculaire qui
179 entraîne la paralysie et la mort des parasites.

180
181 **Pharmacocinétique**

182 Absorption

183 Après administration orale, le lotilaner est facilement absorbé et atteint sa concentration
184 plasmatique maximale en l'espace de 3 à 5 heures. La 5-oxime de milbémycine A₃ et la
185 5-oxime de milbémycine A₄ sont rapidement absorbées après leur administration orale,
186 le T_{max} étant d'environ 2 à 4 heures pour chacune des deux substances
187 médicamenteuses. La nourriture augmente l'absorption du lotilaner et celle de l'oxime
188 de milbémycine. La biodisponibilité du lotilaner est de 75 %, et celle de la milbémycine
189 (5-oxime A₃ et A₄) est d'environ 60 %.

190
191 Distribution

192 Le lotilaner et les 5-oxime de milbémycine A₃ et A₄ sont largement distribués chez le
193 chien, le volume de distribution après administration intraveineuse étant de 3 à 4 L/kg.
194 La liaison du lotilaner et de l'oxime de milbémycine aux protéines plasmatiques est
195 élevée (> 95 %).

196
197 Biotransformation et excrétion

198 Le lotilaner est transformé dans une faible proportion en composés plus hydrophiles,
199 qui se retrouvent dans les fèces et l'urine.

200
201 L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination du lotilaner et l'excrétion rénale, la
202 voie d'élimination mineure (moins de 10 % de la dose). La pharmacocinétique change

203 lorsque le chiot devient un chien adulte. La demi-vie terminale est d'environ 10 jours
204 chez les chiots âgés de 2 mois. La demi-vie terminale est d'environ 24 jours chez le
205 chien adulte. La longue demi-vie terminale chez le chien adulte assure des
206 concentrations sanguines efficaces pendant toute la durée de l'intervalle entre deux
207 doses. L'administration répétée de doses mensuelles entraîne une accumulation, et
208 l'état d'équilibre est atteint après la 4^e dose mensuelle.

209
210 Les principaux métabolites fécaux et urinaires de l'oxime de milbémycine identifiés chez
211 le chien sont les conjugués glucuronide de 5-oxime de milbémycine A₃ ou A₄, la 5-
212 oxime de milbémycine A₃ ou A₄ désalkylée, et la 5-oxime de milbémycine A₄
213 hydroxylée. La 5-oxime d'hydroxymilbémycine A₄ n'a été détectée que dans le plasma,
214 et non dans les urines ni dans les selles, ce qui suggère une excrétion prédominante de
215 métabolites conjugués chez le chien.

216
217 La 5-oxime de milbémycine A₄ est éliminée plus lentement que la 5-oxime de
218 milbémycine A₃ (la clairance après l'administration intraveineuse était respectivement
219 de 47,0 et 106,8 mL/h/kg), ce qui entraîne une exposition à la 5-oxime de milbémycine
220 A₄ (aire sous la courbe [ASC]) environ 10 fois plus élevée que l'exposition à la 5-oxime
221 de milbémycine A₃. Les demi-vies d'élimination moyennes étaient de 27 heures pour la
222 forme A₃ et de 57 heures pour la forme A₄ chez le chien adulte. Chez le chiot, la
223 clairance de l'oxime de milbémycine était plus rapide, et les demi-vies terminales
224 étaient plus courtes que chez le chien adulte. L'excrétion de la 5-oxime de milbémycine
225 A₃ et A₄ se fait principalement par les fèces, et aussi, dans une moindre mesure, dans
226 les urines.

227 228 **INNOCUITÉ**

229 Dans le cadre d'une étude sur la marge d'innocuité, CREDELIO PLUS a été administré
230 par voie orale à 24 chiots Beagle de 8 semaines à des doses moyennes équivalant à 1,
231 3 et 5 fois la dose maximale recommandée à intervalles de 28 jours sur une période de
232 9 mois. Dans une autre étude sur la marge d'innocuité, CREDELIO PLUS a été
233 administré par voie orale à 24 chiots Beagle de 11 mois à des doses moyennes
234 équivalant à 1, 3 et 5 fois la dose maximale recommandée à intervalles de 28 jours sur
235 une période de 7 mois.

236
237 Dans les deux études, les multiples de la dose ont été obtenus par l'administration de
238 1 dose par jour pendant 1, 3 ou 5 jours consécutifs durant chaque cycle de doses. Les
239 deux études comprenaient également un groupe témoin composé de 8 chiens non
240 traités. CREDELIO PLUS n'a pas été associé à des changements cliniquement
241 importants concernant les données sur les observations quotidiennes, le poids corporel
242 et la consommation d'aliments; les résultats des examens ophtalmoscopiques,
243 physiques et neurologiques et les paramètres relatifs à l'hématologie, à la chimie
244 clinique, à la coagulation ou aux analyses d'urine. Le traitement par CREDELIO PLUS
245 n'a été associé à aucune autre observation clinique indésirable importante sur le plan
246 clinique ni aucune modification pathologique macroscopique ou modification
247 histopathologique.

248

249 Dans le cadre d'une troisième étude sur la marge d'innocuité, CREDELIO PLUS a été
250 administré par voie orale à 36 chiens Beagle de 12 mois à des doses moyennes
251 équivalant à 1, 3 et 6 fois la dose maximale recommandée en une seule prise. L'étude
252 comprenait également un groupe témoin composé de 12 chiens non traités. CREDELIO
253 PLUS n'a pas été associé à des changements cliniquement importants concernant les
254 données sur les observations quotidiennes et la consommation d'aliments; les résultats
255 des examens physiques et neurologiques, ou les observations cliniques indésirables.

256

257 **EFFICACITÉ**

258 *Puces* : Au cours d'une étude de laboratoire, CREDELIO PLUS a tué 100 % des puces
259 dans les 24 heures et jusqu'au jour 30.

260

261 *Tiques* : Dans le cadre d'une étude de laboratoire bien contrôlée, CREDELIO PLUS
262 s'est avéré efficace contre *Rhipicephalus sanguineus* (tique du chenil) avec au moins
263 99 % d'efficacité, 48 heures après l'infestation, pendant une période de 30 jours.

264

265 *Nématodes intestinaux* : Dans deux autres études de laboratoire, CREDELIO PLUS
266 s'est révélé efficace à $\geq 96,8$ % contre les formes immatures (larves de stade 4 et
267 adultes immatures) de *Toxocara canis* (ascaride).

268

269 *Ver du cœur* : Dans le cadre d'une étude de laboratoire bien contrôlée, une dose unique
270 de CREDELIO PLUS a été efficace à 100 % contre la dirofilariose provoquée au moyen
271 d'un isolat de ver du cœur provenant de Géorgie (isolat Georgia II). Lors de deux
272 études de laboratoire menées au moyen de l'isolat Wildcat, les taux d'efficacité
273 observés variaient de 79,6 à 88,4 % lorsque CREDELIO PLUS a été administré
274 mensuellement pendant une période allant jusqu'à 6 mois.

275

276 Au cours d'une autre étude de laboratoire bien contrôlée, deux doses mensuelles
277 consécutives de CREDELIO PLUS ont été efficaces à 100 % contre la dirofilariose
278 provoquée au moyen d'un isolat de ver du cœur provenant de Caroline du Sud (isolat
279 Berkeley).

280

281 Dans une étude américaine de 11 mois avec agent de comparaison actif menée sur le
282 terrain chez des chiens appartenant à des clients, aucun des chiens traités par
283 CREDELIO PLUS n'a présenté une dirofilariose, d'après les résultats d'un test
284 antigénique de dépistage de la dirofilariose et d'un test de dépistage de la
285 microfilariose. CREDELIO PLUS a aussi été administré en concomitance avec d'autres
286 médicaments, comme des vaccins, des anthelminthiques, des antibiotiques, des
287 corticostéroïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des anesthésiques et
288 des antihistaminiques. Aucune réaction indésirable n'a été associée à l'emploi
289 concomitant de CREDELIO PLUS et d'autres médicaments.

290

291 **Palatabilité**

292 Lors de cette étude américaine sur le terrain menée chez des chiens appartenant à des
293 clients, 806 doses de CREDELIO PLUS ont été administrées à 159 chiens, et dans
294 100 % des cas, les propriétaires ont réussi à administrer le produit. Aucun échec de

295 l'administration n'a été signalé. Quatre-vingt-un pour cent des doses ont été offertes
296 comme un libre choix ou avec de la nourriture; 18,2 % des doses ont été administrées
297 en plaçant le comprimé à l'arrière de la gueule du chien.
298

299 **CONDITIONS D'ENTREPOSAGE**

300 Conserver entre 5 et 30 °C. Protéger de la lumière.
301

302 **PRÉSENTATION**

303 Le produit est offert en 5 teneurs : 56,25/2,11; 112,5/4,22; 225/8,44; 450/16,88 ou
304 900/33,75 mg de lotilaner/oxime de milbémycine par comprimé. Chaque teneur se
305 présente en emballage chromocodé contenant 1, 3, 6 ou 18 comprimés à croquer
306 aromatisés. Tous les formats ne sont peut-être pas offerts sur le marché.
307

308 **FABRIQUÉ POUR**

309 Elanco Canada Limited
310 1919 Minnesota Court, Suite 401
311 Mississauga, Ontario L5N 0C9
312

313 **DATE : mars 2022**

314
315 Credelio, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de
316 ses sociétés affiliées.

317 © 2022 Elanco ou ses sociétés affiliées.
318

319 <Elanco logo>

PrCredelio™ PLUS
Blisters

1 Tab Blister

<p><Graphic of Dog> DIN XXXXXXXXⁱ PrCredelio™ PLUS Xⁱⁱ mg lotilaner and Xⁱⁱⁱ mg milbemycin oxime chewable tablets/comprimés à croquer de Xⁱⁱ mg de lotilaner et Xⁱⁱⁱ mg d'oxime de milbémycine X – X^{iv} kg</p> <p>Lot: <Elanco Logo> Exp:</p>

3 Tab Blisters

<p><Graphic of Dog> DIN XXXXXXXXⁱ PrCredelio™ PLUS Xⁱⁱ mg lotilaner and Xⁱⁱⁱ mg milbemycin oxime chewable tablets/comprimés à croquer de Xⁱⁱ mg de lotilaner et Xⁱⁱⁱ mg d'oxime de milbémycine X – X^{iv} kg</p> <p>Lot: <Elanco Logo> Exp:</p>	<p><Graphic of Dog> DIN XXXXXXXXⁱ PrCredelio™ PLUS Xⁱⁱ mg lotilaner and Xⁱⁱⁱ mg milbemycin oxime chewable tablets/comprimés à croquer de Xⁱⁱ mg de lotilaner et Xⁱⁱⁱ mg d'oxime de milbémycine X – X^{iv} kg</p> <p>Lot: <Elanco Logo> Exp:</p>	<p><Graphic of Dog> DIN XXXXXXXXⁱ PrCredelio™ PLUS Xⁱⁱ mg lotilaner and Xⁱⁱⁱ mg milbemycin oxime chewable tablets/comprimés à croquer de Xⁱⁱ mg de lotilaner et Xⁱⁱⁱ mg d'oxime de milbémycine X – X^{iv} kg</p> <p>Lot: <Elanco Logo> Exp:</p>
---	---	---

ⁱ DIN	ⁱⁱ Lotilaner	ⁱⁱⁱ Milbemycin Oxime	^{iv} Body Weight
XXXXXXXX	56.25 mg	2.11 mg	1.4 - 2.8 kg
XXXXXXXX	112.5 mg	4.22 mg	>2.8 - 5.5 kg
XXXXXXXX	225 mg	8.44 mg	>5.5 - 11.0 kg
XXXXXXXX	450 mg	16.88 mg	>11.0 - 22.0 kg
XXXXXXXX	900 mg	33.75 mg	>22.0 - 45.0 kg

PrCredelio™ PLUS
Blisters

1 Tab Blister

<p><Graphic of Dog> DIN XXXXXXXXⁱ PrCredelio™ PLUS Xⁱⁱ mg lotilaner and Xⁱⁱⁱ mg milbemycin oxime chewable tablets/comprimés à croquer de Xⁱⁱ mg de lotilaner et Xⁱⁱⁱ mg d'oxime de milbémycine X – X^{iv} kg</p> <p>Lot: <Elanco Logo> Exp:</p>
--

3 Tab Blisters

<p><Graphic of Dog> DIN XXXXXXXXⁱ PrCredelio™ PLUS Xⁱⁱ mg lotilaner and Xⁱⁱⁱ mg milbemycin oxime chewable tablets/comprimés à croquer de Xⁱⁱ mg de lotilaner et Xⁱⁱⁱ mg d'oxime de milbémycine X – X^{iv} kg</p> <p>Lot: <Elanco Logo> Exp:</p>	<p><Graphic of Dog> DIN XXXXXXXXⁱ PrCredelio™ PLUS Xⁱⁱ mg lotilaner and Xⁱⁱⁱ mg milbemycin oxime chewable tablets/comprimés à croquer de Xⁱⁱ mg de lotilaner et Xⁱⁱⁱ mg d'oxime de milbémycine X – X^{iv} kg</p> <p>Lot: <Elanco Logo> Exp:</p>	<p><Graphic of Dog> DIN XXXXXXXXⁱ PrCredelio™ PLUS Xⁱⁱ mg lotilaner and Xⁱⁱⁱ mg milbemycin oxime chewable tablets/comprimés à croquer de Xⁱⁱ mg de lotilaner et Xⁱⁱⁱ mg d'oxime de milbémycine X – X^{iv} kg</p> <p>Lot: <Elanco Logo> Exp:</p>
--	--	--

ⁱ DIN	ⁱⁱ Lotilaner	ⁱⁱⁱ Milbemycin Oxime	^{iv} Body Weight
XXXXXXXX	56.25 mg	2.11 mg	1.4 - 2.8 kg
XXXXXXXX	112.5 mg	4.22 mg	>2.8 - 5.5 kg
XXXXXXXX	225 mg	8.44 mg	>5.5 - 11.0 kg
XXXXXXXX	450 mg	16.88 mg	>11.0 - 22.0 kg
XXXXXXXX	900 mg	33.75 mg	>22.0 - 45.0 kg