

1 PrElura™
2 Bottle Labels

3 Main Panel

4 <Droplet Graphic> Xⁱ mL

DIN XXXXXXXXX

5 PrElura™

6 (capromorelin tartrate oral solution /
7 solution orale de tartrate de capromoréline)

8
9 For Veterinary Use Only /

10 Pour usage vétérinaire seulement

11 20 mg/mL

12 **Keep out of reach of children.**

13 **Garder hors de la portée des enfants.**

14
15 Left Panel

16 Lot:

17 Exp.:

18
19 Right Panel

20 For oral use in cats only. Please see package insert for complete directions for use. /

21 Pour utilisation par voie orale chez les chats seulement. Veuillez-vous reporter à la
22 notice d'accompagnement du produit pour lire le mode d'emploi intégral.

23 Store between 15°C to 30°C. After first opening, the product may be stored up to 3
24 months. / Conserver entre 15 °C et 30 °C. Une fois le produit ouvert pour la première
25 fois, il peut être entreposé pendant une période maximale de trois (3) mois.

26
27 <Elanco Logo>

ⁱ 10 mL or 15 mL depending on presentation

1 PrElura™
2 Cartons

3
4 **Main Panel**

5 <Droplet Graphic> Xⁱ mL

DIN XXXXXXXXX
<Elanco logo>

6
7 PrElura™
8 (capromorelin tartrate oral solution /
9 solution orale de tartrate de capromoréline)

10
11 For Veterinary Use Only /
12 Pour usage vétérinaire seulement
13 <Graphic of Cat> 20 mg/mL
14 Oral Solution For Cats /
15 Solution pour chats à administrer par voie orale
16

17 **WARNINGS:** Keep out of reach of children. Please see package insert for full warnings.

18
19 **MISES EN GARDE :** Garder hors de la portée des enfants. Veuillez-vous reporter à la
20 notice d'emballage du produit pour lire les mises en garde intégrales.

21
22 **Back Panel**

23
24 **INDICATION:** For body weight gain in cats with chronic kidney disease.

25
26 **DOSAGE AND ADMINISTRATION:** Administer ELURA orally at a dose of 2 mg/kg
27 body weight once daily directly into the mouth. Please see package insert for complete
28 prescribing information.

29
30 **INDICATION :** Prévu pour le gain pondéral chez les chats atteints d'une maladie rénale
31 chronique.

32
33 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :** Administrer ELURA par voie orale à une dose
34 de 2 mg/kg de poids corporel une fois par jour directement dans la bouche. Veuillez
35 consulter la notice d'emballage du produit pour lire les informations posologiques
36 intégrales.

37
38 **Left Panel**

39 <Droplet Graphic> Xⁱ mL

<Elanco Logo>

40
41 PrElura™
42
43 1 Oral Dosing Syringe /
44 1 seringue de dosage pour administration par voie orale
45
46

47 <Bar Code>

48

49 **Right Panel**

50 PrElura™

51

52 **STORAGE CONDITIONS:** Store between 15°C to 30°C. After first opening, the product
53 may be stored up to 3 months.

54

55 **CONDITIONS D'ENTREPOSAGE :** Conserver entre 15 °C et 30 °C. Une fois le produit
56 ouvert pour la première fois, il peut être entreposé pendant une période maximale de
57 trois (3) mois.

58

59 **MANUFACTURED FOR / FABRIQUÉ POUR :**

60 Elanco Canada Limited

61 1919 Minnesota Court, Suite 401

62 Mississauga, Ontario L5N 0C9

63

64 **Top Panel**

65 <Droplet Graphic> Xⁱ mL

66 PrElura™

67

68 **Bottom Panel**

69 Lot:

70 Exp.:

71

ⁱ 10 mL or 15 mL depending on presentation.

1 **PrElura™**
2 **English Package Insert**

3 PrElura™
4 (capromorelin tartrate oral solution)

5
6 20 mg/mL capromorelin tartrate
7 For Veterinary Use Only
8 For Oral Use in Cats Only

9
10 **DESCRIPTION**

11 ELURA (capromorelin tartrate oral solution) is a colourless to yellowish or orange, clear
12 solution. Each milliliter of ELURA contains 20 mg of capromorelin tartrate.

13
14 **INDICATION**

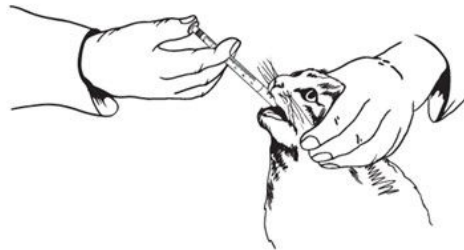
15 For body weight gain in cats with chronic kidney disease.

16
17 **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

18 Administer ELURA orally at a dose of 2 mg/kg body weight once daily directly into the
19 mouth.

20
21 To administer ELURA:

- 22 • Remove the cap, insert the dosing syringe, invert the bottle, and withdraw the
23 appropriate amount of solution using the 1 mL scale syringe provided.
24 • Return the bottle to the upright position, remove syringe, replace the cap and
25 close bottle tightly.
26 • Administer the solution into the cat's mouth.
27 • Rinse the syringe and plunger with water and leave apart to dry.
28 • Wash hands after use.



29
30 If the cat vomits within 15 minutes or only receives a partial dose, then the dose may be
31 re-administered.

32
33 **CONTRAINDICATIONS**

34 The use of ELURA is contraindicated in cats that have:

- 35 • a hypersensitivity to capromorelin
36 • hypersomatotropism (acromegaly)

37
38 **CAUTIONS**

- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
- 61
- 62
- 63
- 64
- 65
- Use with caution in cats that may have cardiac disease, bradycardia, hypotension, or dehydration. In healthy cats, ELURA causes transient decreases in heart rate and blood pressure for approximately 4 hours following dose administration (see SAFETY). These effects were reversed by human interaction followed by feeding of the cat. The degree, duration or reversibility of the bradycardia and hypotension in cats with chronic kidney disease treated with capromorelin, has not been studied. Use of ELURA with drugs that cause hypotension such as sedatives or general anesthetics is not recommended. Capromorelin has been associated with premature ventricular contractions.
 - Capromorelin may cause a transient increase in serum glucose for several hours after dosing (see SAFETY). Use in cats with current, pre-diabetic or historical diabetes mellitus has not been evaluated.
 - Use with caution in cats with hepatic dysfunction. Capromorelin is metabolized in the liver in humans and dogs, and similar metabolism is expected in the cat.
 - The safe use of ELURA has not been evaluated in cats younger than 5 months old, or in cats that are pregnant, lactating, or intended for breeding.
 - Appropriate treatment of the underlying chronic kidney disease should be addressed.
 - It is important to carefully monitor body weight, body condition score, food intake and renal values during treatment. In cats that continue to lose weight, alternative treatments should be considered.

66 WARNINGS

67 Keep out of reach of children. Consult a physician in case of accidental ingestion by
68 humans. In case of accidental eye contact, rinse eyes with water.

70 ADVERSE REACTIONS

71 Although not all adverse reactions are reported, the following information is based on
72 voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this
73 results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting
74 and not necessarily causality. Adverse events are listed by body system, in decreasing
75 order of frequency:

76
77 Systemic disorders: lethargy, lack of efficacy, anorexia, death

78 Digestive tract disorders: hypersalivation, vomiting

79 Behavioural disorders: Behavioural changes including hyperactivity and hiding

80 Cardiovascular system disorders: hypotension, bradycardia

81

82 Safety was evaluated in a 56-day field efficacy study in 176 client-owned cats (118
83 administered ELURA, 58 administered a placebo control) that received at least one
84 dose. Cats enrolled had >5% unintended weight loss and a history of chronic kidney

85 disease and various comorbidities. Cats had a mean age of 15 years and at enrolment
 86 11.4% of the cats were in Stage 1 CKD, 66.5% were in Stage 2, 21.0% were in Stage 3,
 87 and 1.1% were in Stage 4. Some of the cats enrolled in the study also had: dental
 88 disease (88.1%), moderate or severe muscle loss (43.2%), heart murmur (28.4%),
 89 history of vomiting or underlying gastrointestinal disease (28.4%), hyperthyroidism
 90 (13.6%) and hypertension (9.7%).

91
 92

Table 1. Adverse Reactions in the Field Efficacy Study

Adverse Reaction	ELURA (n=118)	Placebo Control (n=58)
Vomiting	38 (32.2%)	14 (24.14%)
Inappetence	25 (21.19%)	8 (13.79%)
Anemia	25 (21.19%)	6 (10.34%)
Hypersalivation	25 (21.19%)	0 (0)
Lethargy	16 (13.56%)	6 (10.34%)
Dehydration	11 (9.32%)	2 (3.45%)
Behavioural Change ^a	11 (9.32%)	1 (1.72%)
Stage of CKD Increased ^b	10 (8.47%)	3 (5.17%)
Increased SDMA	9 (7.63%)	8 (13.79%)
Diarrhea	9 (7.63%)	2 (3.45%)
Urinary Tract Infection	8 (6.78%)	2 (3.45%)
Upper Respiratory Infection	7 (5.93%)	1 (1.72%)
Hypercalcemia	7 (5.93%)	0 (0)
Hyperphosphatemia	6 (5.08%)	6 (10.34%)
Facial Skin Lesion	6 (5.08%)	3 (5.17%)
Hyperkalemia	5 (4.24%)	0 (0)
Hyperglycemia	5 (4.24%)	1 (1.72%)
Euthanasia/Death ^c	5 (4.24%)	1 (1.72%)

93 Note: If an animal experienced the same event more than once, only the first occurrence was
 94 tabulated.

95 ^a Behaviour change included hiding from the owner, difficulty administering medication and
 96 redirected aggression to another household cat.

97 ^b Two ELURA and 1 placebo control cat increased by two CKD IRIS stages; 8 ELURA and 2
 98 placebo control cats increased by one CKD IRIS stage. It could not be determined if the
 99 progressive renal disease was the natural course of the pre-existing disease or treatment
 100 related.

101 ^c Euthanasia/death for the 5 ELURA cases were all cats which had progressed to Stage 4 CKD.
 102 The one control cat that was euthanized had concurrent hyperthyroidism and presented with
 103 hindlimb paresis most likely due to a thromboembolic event.

104

105 One ELURA treated cat developed diabetes mellitus and another ELURA treated cat
 106 developed congestive heart failure related to hypertrophic cardiomyopathy during the
 107 study.

108

109 Neoplasia was reported for 2/118 (1.69%) ELURA treated cats and 1/58 (1.72%) control
 110 cats. One capromorelin treated cat had renal sarcoma and a second cat a sarcoma over

111 the left shoulder, a third case discovered 2 weeks post-study was an oral squamous cell
112 carcinoma. A control cat was diagnosed with mammary adenocarcinoma.

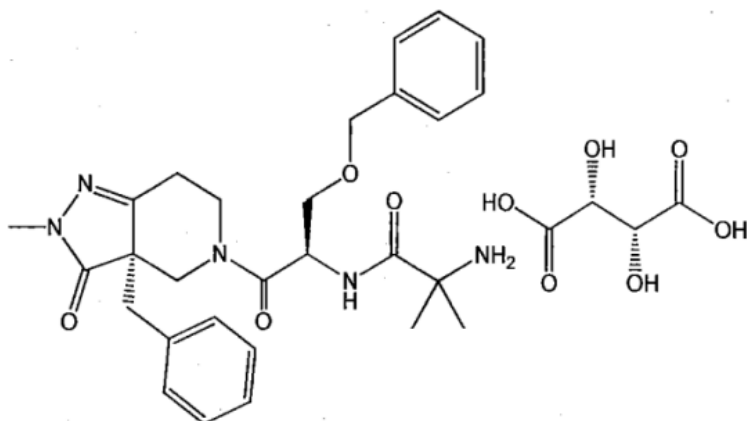
113
114 In addition, two masses were reported for another ELURA treated cat. At the Day 15
115 visit, a subcutaneous mass was palpated between the 8th and 9th ribs. The cat was
116 euthanized, and the owner declined diagnostics and necropsy.

117
118 To report suspected adverse drug events or for technical assistance, contact Elanco
119 Canada Limited at 1-800-265-5475.

120 121 **SCIENTIFIC INFORMATION**

122 The molecular formula of capromorelin tartrate is $C_{28}H_{35}N_5O_4 \cdot C_4H_6O_6$ and the molecular
123 weight is 655.70 g/mol. The chemical name is 2-amino-N-[2-(3aR-benzyl-2-methyl-3-
124 oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-yl)-1R-benzyloxymethyl-2-oxo-
125 ethyl]-isobutyramide L-tartrate. The chemical structure of capromorelin tartrate is:

126



127

128

129 **PHARMACOLOGY**

130 **Mode of Action**

131 Capromorelin is a selective ghrelin receptor agonist. The ghrelin receptor is found in
132 many tissues in various species and may have effects in the central nervous system,
133 gastrointestinal tract, cardiovascular system and energy homeostasis. Capromorelin
134 binds to ghrelin receptors in the hypothalamus to stimulate appetite and in the pituitary
135 to stimulate secretion of growth hormone (GH). Increased GH stimulates release of
136 insulin like growth factor 1 (IGF-1) from the liver, which in turn can stimulate weight
137 gain. In humans, IGF-1 remains elevated and acts as a negative feedback regulator of
138 GH but this effect is unknown in cats.

139

140 The clinical effects of capromorelin in cats are thought to be due to a combination of
141 increased food intake and metabolic changes resulting in weight gain.

142

143 **Pharmacokinetics**

144 The pharmacokinetic parameters of capromorelin were evaluated in a cross-over study
145 in healthy laboratory cats receiving a single dose of capromorelin at 2 mg/kg in the fed

146 (n=6) or fasted state (n=10). Following 8 hours of fasting, half the cats were fed a meal
147 of canned food 30 minutes before dosing and the others continued to be fasted until 4
148 hours after capromorelin administration. Blood samples were collected prior to dosing
149 (pre-feeding) and at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours post-dosing for
150 determination of serum capromorelin concentrations. Blood samples were collected
151 prior to dosing (pre-feeding) and at 8, 12 and 24 hours post-dosing for determination of
152 serum IGF-1.

153

154 **Table 2. Pharmacokinetic Parameters for Serum Capromorelin: Mean (Standard**
155 **Deviation) for C_{max}, AUC_{last}, T_{1/2} and Median (Range) for T_{max}**

Parameter	Fasted (n=10)	Fed (n=6)
T _{max} (hr)	0.25 (0.25 – 1)	0.75 (0.5 – 4)
C _{max} (ng*hr/mL)	59 (± 24)	28 (± 20)
AUC _{last} (ng*hr/mL)	83 (± 42)	51 (± 21)
T _{1/2} (hr)	1.11 (± 0.15) (n=8)	NA ^a

156 ^a Insufficient data to calculate mean and standard deviation for T_{1/2}

157 Capromorelin was rapidly absorbed following administration to fasted cats. The C_{max}
158 and AUC_{last} for capromorelin were 55% and 43% lower, respectively, in the fed state as
159 compared to the fasted state. Serum IGF-1 values did not appear to be affected by the
160 feeding state.

161

162 Binding of capromorelin to cat plasma proteins was moderate (61%) over the assessed
163 concentration range of 1 ng/mL to 100 ng/mL.

164

165 **SAFETY**

166 **Margin of Safety Laboratory Study**

167 In a 6-month laboratory study, 32 healthy cats (4 cats/sex/group) approximately 11
168 months of age were dosed orally once daily in the fasted state with placebo control (0.5
169 mL/kg water) or ELURA at 2.1 mg/kg (1X), 6.3 mg/kg (3X) or 10.5 mg/kg (5X). Two cats
170 died during the study. One male cat receiving 10.5 mg/kg/day (5X) was euthanized *in*
171 *extremis* due to a rapidly declining clinical condition. Decreased activity, weakness,
172 muscle wasting, dehydration, unkempt appearance, excessive shedding and elevated
173 body temperature were observed clinically on Day 49. The clinical veterinarian
174 diagnosed the presence of diabetic ketoacidosis based on clinical pathology changes.
175 At necropsy, the liver was moderately enlarged and histopathological lesions were
176 consistent with rapidly occurring diabetes mellitus. The relationship between this severe
177 event and the capromorelin treatment is uncertain, but may be possible. Another male
178 cat in the 5X group was diagnosed with a urinary tract obstruction on Day 23. This cat
179 subsequently died during anesthesia for surgical removal of the urinary obstruction. At
180 necropsy, findings were consistent with urinary outflow obstruction around, or distal to,
181 the prostatic urethra. Secondary changes in the kidney were also observed. The mild
182 edema present in the lungs was interpreted as a *peri-mortem* event. The relationship
183 between the capromorelin administration and the urinary obstruction is unknown.

184

185 Administration of ELURA resulted in increased body weight (all groups) and increased
186 food consumption (6.3 and 10.5 mg/kg groups). Salivation and intermittent vomiting
187 were observed in placebo and all groups administered ELURA, more frequently in
188 males, and increased in the groups administered ELURA in a dose-dependent manner.
189 The following were observed more frequently in cats in the groups administered
190 ELURA: increased mean corpuscular volume (MCV), increased triglycerides, and soft
191 feces.

192
193 The following were observed only in cats in the groups administered ELURA: decreased
194 lymphocyte count, decreased hematopoietic cellularity of the bone marrow, focal
195 necrosis of the bone marrow, and mononuclear cell infiltration of the liver. The following
196 changes were observed as trends in groups administered ELURA, although individual
197 values remained within the reference intervals: decreased mean erythrocyte counts,
198 mean hemoglobin concentrations, and mean hematocrits. There were no clinically
199 relevant treatment-related effects on organ weights.

200
201 **Laboratory Cardiovascular and Blood Glucose Safety Study**
202 A 32-day laboratory study provided information on the cardiovascular and glycemic
203 effects of ELURA in 8 healthy juvenile male cats. Cats had a telemetry device surgically
204 implanted for continuous monitoring of cardiovascular variables and blood glucose. Cats
205 were administered vehicle control once daily for 3 days (Days 1-3) followed by ELURA
206 at 2 mg/kg once daily for 28 days (Days 4-31). ELURA administration resulted in
207 transient decreases in heart rate which began after dosing, reached maximal
208 suppression at approximately 1 hour post-dose (lowest individual value was 83 bpm)
209 and returned to baseline within 4 hours. ELURA was associated with arrhythmias
210 (ventricular bigeminy or premature ventricular contractions) on the terminal post-dose
211 ECGs in 2 of the 8 cats (25%). ELURA resulted in transient decreases in direct blood
212 pressure (systolic, diastolic and mean arterial) which began after dosing, reached
213 maximal suppression at approximately 1 hour post-dose (lowest individual value was 72
214 mmHg systolic) and returned to baseline within 4 hours. The effects on blood pressure
215 were greatest following the first dose of ELURA and decreased in magnitude and
216 frequency, returning to baseline after the ninth dose. The depressive effects of ELURA
217 on heart rate and blood pressure were reversed when the cats were handled by study
218 personnel. ELURA administration resulted in increased blood glucose in 4 cats, with
219 individual variability in magnitude and duration. One cat had a maximum blood glucose
220 of 296 mg/dL recorded 19 hours after the third dose, while values in all other cats
221 remained <160 mg/dL at all times. Blood glucose returned to normal for this cat after the
222 8th dose. ELURA administration resulted in increased serum IGF-1, with individual cat
223 variability. Group mean serum IGF-1 was increased on Day 32 compared to the Day 3
224 baseline. On Day 27, group mean serum IGF-1 was increased 8 hours post-dosing
225 compared to pre-dosing on the same day.

226
227 **EFFICACY**
228 Efficacy was demonstrated in a multicenter, prospective, masked, randomized, vehicle-
229 controlled field study. The study enrolled 176 client-owned cats with ≥5% unintended
230 weight loss and a history of chronic kidney disease with other comorbidities. The cats

231 enrolled included 96 females and 80 males of various breeds, 4.4 - 22.1 years old with a
232 mean age of 15 years and weighing 1.81 - 6.76 kg. CKD stage was determined based
233 on creatinine at screening according to the International Renal Interest Society (IRIS)
234 2015 guidelines. All stages were enrolled. Cats were administered ELURA at 2 mg/kg or
235 a matched volume of control once daily by mouth for 56 days. The control was the
236 solution without capromorelin (vehicle control).

237
238 The primary effectiveness variable was the percent change in body weight from Day 0
239 to Day 55. Efficacy was evaluated in 112 cats: 71 cats administered ELURA and 41 cats
240 administered vehicle control. There was a statistically significant difference between the
241 percent change in weight for the ELURA group (+5.2%) compared to the vehicle control
242 group (-1.6%) at Day 55 (p<0.0001). Secondary analysis for percent change in weight at
243 Day 15 and Day 27 demonstrated cats in the ELURA group gained weight throughout
244 the study.

245
246 **Table 3: Least Squares Mean (Standard Error) Percent Change in Weight from**
247 **Day 0**

Study Day	ELURA	Vehicle Control	Difference (ELURA-Vehicle Control)
Day 15	+3.3% (0.4)	0.0% (0.5)	+3.3% (0.6)
Day 27	+3.8% (0.6)	-0.9% (0.7)	+4.7% (0.8)
Day 55 ^a	+5.2% (0.8)	-1.6% (1.0)	+6.8% (1.2)

248 ^a Primary endpoint

249
250 **STORAGE CONDITIONS**
251 Store between 15°C to 30°C. After first opening, the product may be stored up to 3
252 months.

253
254 **HOW SUPPLIED**
255 ELURA 20 mg/mL oral solution is supplied in a 10 mL or 15 mL bottle with an oral
256 dosing syringe. Not all package sizes may be marketed.

257
258 **MANUFACTURED FOR**
259 Elanco Canada Limited
260 1919 Minnesota Court, Suite 401
261 Mississauga, Ontario L5N 0C9

262
263 **DATE: April 2024**
264
265 Elura, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates. ©2024
266 Elanco or its affiliates.

267
268 <Elanco logo>

PrElura™
French Package Insert

PrElura™
(solution orale de tartrate de capromoréline)

tartrate de capromoréline à 20 mg/ml
Pour usage vétérinaire seulement
Pour utilisation par voie orale chez les chats seulement

DESCRIPTION

ELURA (solution orale de tartrate de capromoréline) est une solution limpide, qui vire de l'incolore au jaunâtre ou à l'orange. Chaque millilitre d'ELURA contient 20 mg de tartrate de capromoréline.

INDICATION

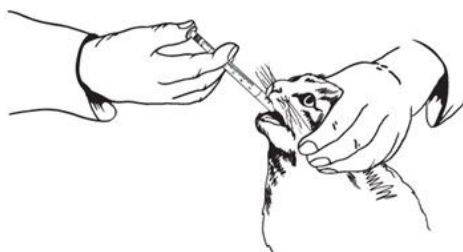
Prévu pour le gain pondéral chez les chats atteints d'une maladie rénale chronique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administer ELURA par voie orale à une dose de 2 mg/kg de poids corporel une fois par jour directement dans la bouche.

Pour administrer ELURA :

- Retirez le capuchon, insérez la seringue de dosage, inversez le flacon et prélevez la quantité appropriée de solution à l'aide de la seringue graduée de 1 ml accompagnant le produit.
- Remettez le flacon en position verticale, retirez la seringue, remplacez le capuchon et fermez le flacon hermétiquement.
- Administrez la solution dans la bouche du chat.
- Rincez la seringue et le piston à l'eau et laissez sécher.
- Lavez-vous les mains après utilisation.



Si le chat vomit dans les 15 minutes suivant l'administration du médicament ou ne reçoit qu'une dose partielle, une nouvelle dose peut être administrée.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation d'ELURA est contre-indiquée chez les chats qui présentent les effets secondaires suivants :

- hypersensibilité à la capromoréline
- hypersomatotropisme (acromégalie)

40
41
42
43
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

PRÉCAUTIONS

- Utiliser avec prudence chez les chats qui pourraient avoir une maladie cardiaque, une bradycardie, une hypotension ou des symptômes de déshydratation. Chez les chats en bonne santé, ELURA entraîne des diminutions transitoires de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle pendant environ quatre (4) heures après l'administration de la dose (voir la section intitulée INNOCUITÉ). Ces effets ont été inversés par l'interaction humaine suivie du nourrissage du chat. Le degré, la durée ou la réversibilité de la bradycardie et de l'hypotension chez les chats atteints de maladie rénale chronique traités par la capromoréline n'ont pas été étudiés. L'utilisation d'ELURA avec des médicaments provoquant une hypotension, comme les sédatifs ou les agents anesthésiants en général, n'est pas recommandée. La capromoréline a été associée à des contractions ventriculaires prématurées (extrasystole ventriculaire).
- La capromoréline peut entraîner une augmentation transitoire du taux de glucose sérique pendant plusieurs heures après l'administration (voir la section intitulée INNOCUITÉ). L'administration chez les chats actuellement atteints de prédiabète ou ayant un historique de diabète sucré n'a pas fait l'objet d'une évaluation.
- Utiliser avec prudence chez les chats présentant une dysfonction hépatique. La capromoréline est métabolisée dans le foie chez les humains et les chiens, et un mécanisme métabolique similaire devrait avoir lieu chez le chat.
- L'innocuité d'ELURA n'a pas été évaluée chez les chats âgés de moins de cinq (5) mois, ni chez les chattes enceintes, allaitantes ou destinées à la reproduction.
- Le traitement approprié de la maladie rénale chronique sous-jacente devrait être envisagé.
- Il est important de surveiller attentivement le poids corporel, la note d'état corporel, l'apport alimentaire et les valeurs rénales au cours du traitement. Chez les chats qui continuent à perdre du poids, d'autres traitements doivent être envisagés.

MISES EN GARDE

Garder hors de la portée des enfants. Consulter un médecin en cas d'ingestion accidentelle par un humain. En cas de contact oculaire accidentel, rincer les yeux à l'eau.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Même si certaines des réactions indésirables ne sont pas signalées, les données suivantes se fondent sur des déclarations volontaires concernant l'expérience à l'égard du médicament après son approbation. Il est généralement reconnu que cette méthode de présenter les résultats entraîne une sous-estimation significative des réactions

86 indésirables. Les réactions indésirables énumérées ci-dessous sont celles qui ont été
 87 signalées, mais le lien de causalité n'a pas nécessairement été établi. Les événements
 88 indésirables sont regroupés par système et appareil de l'organisme, par ordre
 89 décroissant de la fréquence :

- 90
 91 Troubles systémiques : léthargie, manque d'efficacité, anorexie, décès
 92 Troubles du tractus gastrointestinal : ptyalisme (hypersalivation), vomissements
 93 Troubles comportementaux : Changements comportementaux, notamment
 94 l'hyperactivité et le refus du chat de sortir de sa cachette
 95 Troubles du système cardiovasculaire : hypotension, bradycardie

96
 97 L'innocuité a été évaluée dans le cadre d'une étude d'efficacité sur le terrain de
 98 56 jours, menée chez 176 chats appartenant aux clients (118 chats ont reçu ELURA;
 99 58 chats, un placebo témoin). Chacun des chats a reçu au moins une dose. Les chats
 100 inscrits présentaient une perte de poids non intentionnelle > 5 % et des antécédents de
 101 maladie rénale chronique (MRC), ainsi que diverses comorbidités. L'âge moyen des
 102 chats était de 15 ans et, à l'inscription, 11,4 % des chats étaient atteints de MRC de
 103 stade 1; 66,5 %, de stade 2; 21,0 %, de stade 3 et 1,1 %, de stade 4. Certains des
 104 chats inscrits à l'étude présentaient également les troubles de santé suivants : maladie
 105 dentaire (88,1 %), perte musculaire modérée ou grave (43,2 %), souffle cardiaque
 106 (28,4 %), antécédents de vomissements ou de maladie gastro-intestinale sous-jacente
 107 (28,4 %), hyperthyroïdie (13,6 %) et hypertension (9,7 %).
 108

109 **Tableau 1. Réactions indésirables dans le cadre de l'étude sur le terrain visant à**
 110 **évaluer l'efficacité du médicament**

Réaction indésirable	ELURA (n = 118)	Placebo (groupe témoin) (n = 58)
Vomissements	38 (32,2 %)	14 (24,14 %)
Inappétence	25 (21,19 %)	8 (13,79 %)
Anémie	25 (21,19 %)	6 (10,34 %)
Ptyalisme	25 (21,19 %)	0 (0 %)
Léthargie	16 (13,56 %)	6 (10,34 %)
Déshydratation	11 (9,32 %)	2 (3,45 %)
Changement comportemental ^a	11 (9,32 %)	1 (1,72 %)
Stade de MRC exacerbée ^b	10 (8,47 %)	3 (5,17 %)
Taux accru de SDMA	9 (7,63 %)	8 (13,79 %)
Diarrhée	9 (7,63 %)	2 (3,45 %)
Infection de l'appareil urinaire	8 (6,78 %)	2 (3,45 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (5,93 %)	1 (1,72 %)
Hypercalcémie	7 (5,93 %)	0 (0 %)
Hyperphosphatémie	6 (5,08 %)	6 (10,34 %)
Lésions faciales	6 (5,08 %)	3 (5,17 %)
Hyperkaliémie	5 (4,24 %)	0 (0 %)

Hyperglycémie	5 (4,24 %)	1 (1,72 %)
Euthanasie/décès ^c	5 (4,24 %)	1 (1,72 %)

111 Remarque : Si un animal a vécu le même événement plus d'une fois, seule la première
112 occurrence figure dans le tableau.

113 ^a Parmi les changements de comportement, on a constaté le fait que le chat se cachait du
114 propriétaire, la difficulté à administrer le médicament et l'agression du chat redirigée vers un
115 autre chat du foyer.

116 ^b Deux (2) chats recevant ELURA et un (1) chat du groupe témoin recevant le placebo ont
117 présenté, lors de la stadification de leur MRC conformément aux directives établies par l'IRIS
118 (*International Renal Interest Society*), une exacerbation par deux (2) stades; huit (8) chats
119 recevant ELURA et deux (2) chats du groupe témoin recevant le placebo ont présenté, lors de
120 la stadification de leur MRC conformément aux directives établies par l'IRIS, une exacerbation
121 de leur MRC par un (1) stade. Il était impossible de déterminer si la maladie rénale progressive
122 était une évolution naturelle de la maladie préexistante ou liée au traitement.

123 ^c Dans cinq (5) cas d'administration d'ELURA, soit l'euthanasie devait être effectuée, soit le
124 décès s'était installé chez tous des chats dont leur MRC avait progressé au stade quatre (4).
125 Parmi les chats témoins euthanasiés, un (1) seul chat présentait une hyperthyroïdie
126 concomitante et une parésie d'un ou des membres postérieurs, probablement en raison à un
127 événement thromboembolique.

128
129 Un (1) chat traité par ELURA a contracté le diabète sucré, et un (1) autre chat traité par
130 ELURA a manifesté une insuffisance cardiaque congestive liée à une cardiomyopathie
131 hypertrophique durant l'étude.

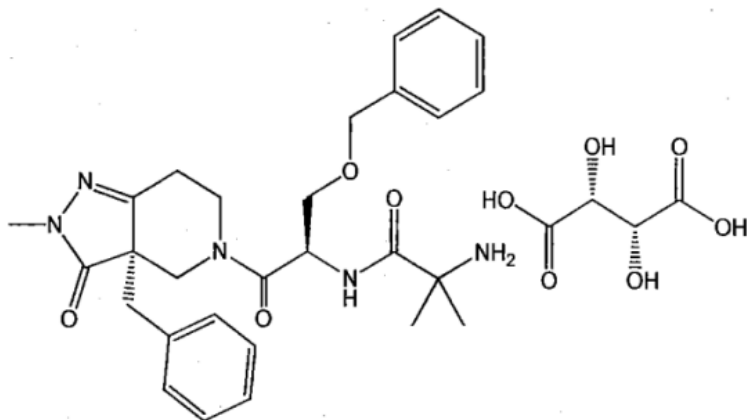
132
133 Sur 118 chats traités par ELURA, chez deux (2) chats (1,69 %), des cas de néoplasie
134 ont été signalés; sur 58 chats du groupe témoin, chez un (1) chat (1,72 %), un cas de
135 néoplasie a été signalé. Un (1) chat traité à la capromoréline a présenté un sarcome
136 rénal et un deuxième chat, un sarcome sur l'épaule gauche; un troisième chat
137 présentait un cas de carcinome épidermoïde de la cavité buccale, découvert deux (2)
138 semaines à l'issue de l'étude. Un (1) chat du groupe témoin a reçu un diagnostic
139 d'adénocarcinome mammaire.

140
141 De plus, deux (2) masses ont été signalées dans le cas d'un autre chat traité par
142 ELURA. À la visite du jour 15, une masse sous-cutanée était palpable entre la 8^e et la
143 9^e côte. Le chat a été euthanasié, et le propriétaire a refusé le diagnostic, ainsi que
144 l'autopsie.

145
146 Pour signaler tout effet indésirable soupçonné du médicament ou pour obtenir un
147 soutien technique, appeler Elanco Canada Limited au 1 800 265 5475.

148
149 **DONNÉES SCIENTIFIQUES**

150 La formule moléculaire du tartrate de capromoréline est représentée comme suit :
151 $C_{28}H_{35}N_5O_4 \cdot C_4H_6O_6$, et son poids moléculaire est de 655,70 g/mol. Le nom chimique
152 est « L-tartrate, 2-amino-N-[2-(3aR-benzyl-2-méthyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-
153 pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-yl)-1R-benzyloxyméthyl-2-oxo-éthyl]-isobutyramide ». La
154 structure chimique du tartrate de capromoréline est comme suit :



155
156

157 PHARMACOLOGIE

158 Mode d'action

159 La capromoréline est un agoniste sélectif du récepteur de la ghréline. Le récepteur de la
160 ghréline est présent dans de nombreux tissus de diverses espèces et peut avoir des
161 effets sur le système nerveux central, le tractus gastrointestinal, le système
162 cardiovasculaire et l'homéostasie énergétique. La capromoréline se lie aux récepteurs
163 de la ghréline dans l'hypothalamus pour stimuler l'appétit et dans l'hypophyse pour
164 stimuler la sécrétion d'hormone de croissance (GH). L'augmentation du taux GH stimule
165 la libération d'insuline comme facteur de croissance 1 (IGF-1) sécrété par le foie, ce qui
166 peut, à son tour, stimuler la prise de poids. Chez l'être humain, le taux de l'IGF-1
167 demeure élevé et agit comme régulateur des contre-réactions de la GH, mais cet effet
168 est inconnu chez les chats.

169

170 On croit que les effets cliniques de la capromoréline chez les chats sont dus à une
171 combinaison d'un apport alimentaire accru et de changements métaboliques menant à
172 une prise de poids.

173

174 Pharmacocinétique

175 Les paramètres pharmacocinétiques de la capromoréline ont été évalués dans le cadre
176 d'une étude croisée menée chez des chats de laboratoire en bonne santé recevant une
177 dose unique de capromoréline à raison de 2 mg/kg à l'état de rassasiement (n = 6) ou à
178 l'état à jeun (n = 10). Après huit (8) heures de jeûne, une moitié des chats a reçu un
179 repas de nourriture en conserve 30 minutes avant l'administration de la dose, et l'autre
180 moitié a continué d'être à jeun pendant une période de quatre (4) heures après
181 l'administration de la capromoréline. Des échantillons de sang ont été prélevés avant
182 l'administration de la dose (avant l'alimentation) et à 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 et
183 24 heures après l'administration de la dose à des fins de détermination des
184 concentrations sériques de la capromoréline. Des échantillons de sang ont été prélevés
185 avant l'administration de la dose (avant l'alimentation) et à 8, 12 et 24 heures après
186 l'administration de la dose à des fins de détermination des concentrations sériques de
187 l'IGF-1.

188 **Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques de la capromoréline sérique :**
 189 **Moyenne (écart-type) pour C_{max}, ASC_{dernière}, T_{1/2} et valeur médiane (intervalle) pour**
 190 **T_{max}**

Paramètre	À jeun (n = 10)	À l'état nourri (n = 6)
T _{max} (h)	0,25 (0,25 à 1)	0,75 (0,5 à 4)
C _{max} (ng*h/ml)	59 (± 24)	28 (± 20)
ASC _{dernière} (ng*h/ml)	83 (± 42)	51 (± 21)
T _{1/2} (h)	1,11 (± 0,15) (n = 8)	NA ^a

191 ^a Données insuffisantes pour calculer la moyenne et l'écart-type pour la demi-vie d'élimination
 192 (T_{1/2})

193 La capromoréline a été rapidement absorbée à la suite de son administration à des
 194 chats à jeun. Les valeurs de C_{max} et d'ASC_{dernière} pour la capromoréline étaient
 195 inférieures de 55 % et de 43 %, respectivement, à l'état de rassasiement
 196 comparativement à l'état à jeun. Les valeurs sériques de l'IGF-1 ne semblaient pas être
 197 affectées par l'état de rassasiement.

198
 199 La liaison de la capromoréline aux protéines plasmatiques des chats était modérée
 200 (61 %) sur la plage de concentrations évaluée, soit de 1 ng/ml à 100 ng/ml.

201 202 **INNOCUITÉ**

203 **Marge d'innocuité de l'étude en laboratoire**

204 Dans une étude de laboratoire de 6 mois, 32 chats en bonne santé (quatre
 205 [4] chats/sexe/groupe) âgés d'environ 11 mois ont reçu par voie orale, une fois par jour
 206 à jeun, une dose d'un placebo témoin (0,5 ml/kg d'eau) ou ELURA à 2,1 mg/kg (1 fois),
 207 à 6,3 mg/kg (3 fois) ou à 10,5 mg/kg (5 fois). Deux (2) chats sont décédés pendant
 208 l'étude. Un (1) chat mâle recevant 10,5 mg/kg/jour (5X) a été euthanasié *in extremis* en
 209 raison d'un état clinique en déclin rapide. Une diminution de l'activité, une faiblesse, une
 210 atrophie musculaire, une déshydratation, une apparence débraillée, une excrétion
 211 excessive et une température corporelle élevée ont été observées cliniquement au
 212 jour 49. Le vétérinaire clinique a diagnostiqué la présence d'une acidocétose diabétique
 213 en fonction des changements pathologiques sur le plan clinique. À l'autopsie, le foie
 214 était modérément hypertrophié et les lésions histopathologiques correspondaient à un
 215 diabète sucré à survenance rapide. Le lien entre cet événement grave et le traitement
 216 par capromoréline est incertain, mais ce lien est possible. Un autre chat mâle du groupe
 217 « 5X » a reçu un diagnostic d'obstruction des voies urinaires au jour 23. Ce chat est
 218 ensuite décédé au cours de l'anesthésie administrée pour l'ablation chirurgicale de
 219 l'obstruction urinaire. À l'autopsie, les résultats étaient compatibles avec une obstruction
 220 à l'écoulement urinaire en position proximale ou distale par rapport à l'urètre
 221 prostatique. Des changements secondaires au niveau des reins ont également été
 222 observés. L'œdème léger présent dans les poumons a été interprété comme un
 223 événement *péri-mortem*. Le lien entre l'administration de la capromoréline et
 224 l'obstruction urinaire est inconnu.

225

226 L'administration d'ELURA a entraîné une augmentation du poids corporel (pour tous les
227 groupes), ainsi qu'une augmentation de la consommation alimentaire (groupes 6,3 et
228 10,5 mg/kg). Une salivation et des vomissements intermittents ont été observés dans le
229 groupe témoin et dans tous les groupes ayant reçu ELURA, et ce, plus fréquemment
230 chez les mâles. De plus, la salivation et les vomissements ont augmenté dans les
231 groupes ayant reçu ELURA de manière proportionnelle à la dose. Les effets suivants
232 ont été observés plus fréquemment chez les chats des groupes ayant reçu ELURA :
233 augmentation du volume corpusculaire moyen (MCV, *Mean Corpuscular Volume*),
234 augmentation du taux de triglycérides et des fèces molles.

235
236 Les éléments suivants n'ont été observés que chez les chats des groupes ayant reçu
237 ELURA : diminution du nombre de lymphocytes, diminution de la cellularité
238 hématopoïétique de la moelle osseuse, nécrose focale de la moelle osseuse et
239 infiltration de cellules mononucléaires dans le foie. Les changements suivants ont été
240 observés comme tendances dans les groupes ayant reçu ELURA, bien que les valeurs
241 individuelles soient restées dans les intervalles de référence : diminution du nombre
242 moyen d'érythrocytes, concentrations moyennes en hémoglobine et valeur moyenne de
243 l'hématocrite. Aucun effet cliniquement pertinent sur le poids des organes, lié au
244 traitement, n'a été constaté.

245

246 **Étude de laboratoire sur l'innocuité cardiovasculaire et la glycémie**

247 Une étude de laboratoire de 32 jours a fourni des renseignements sur les effets
248 cardiovasculaires et glycémiques d'ELURA chez huit (8) jeunes chats mâles en bonne
249 santé. Un dispositif de télémétrie a été implanté chirurgicalement chez des chats à des
250 fins d'une surveillance continue des variables cardiovasculaires et de la glycémie. Les
251 chats ont reçu l'excipient témoin une (1) fois par jour pendant trois (3) jours (de jour 1 à
252 jour 3), suivi par ELURA à raison de 2 mg/kg une (1) fois par jour pendant 28 jours (de
253 jour 4 à jour 31). L'administration d'ELURA a entraîné des diminutions transitoires de la
254 fréquence cardiaque qui ont débuté après l'administration du médicament et ont atteint
255 une suppression maximale environ une (1) heure après l'administration de la dose (la
256 valeur individuelle la plus faible était de 83 bpm). La fréquence cardiaque est revenue
257 aux valeurs de référence après l'écoulement de quatre (4) heures. ELURA a été
258 associé à des arythmies (bigéminie ventriculaire ou extrasystole ventriculaire)
259 constatées lors des ECG terminaux après l'administration de la dose chez deux (2) des
260 huit (8) chats (25 %). L'administration d'ELURA a entraîné des diminutions transitoires
261 de la tension artérielle directe (tensions artérielles systolique, diastolique et moyenne)
262 qui ont débuté après l'administration du médicament et ont atteint une suppression
263 maximale environ une (1) heure après l'administration de la dose (la valeur individuelle
264 la plus faible était de 72 mmHg [tension artérielle systolique]). La tension artérielle
265 directe est revenue aux valeurs de référence après l'écoulement de quatre (4) heures.
266 Les effets sur la tension artérielle étaient les plus importants après la première dose
267 d'ELURA et ont diminué en ampleur et en fréquence, puis sont revenus aux valeurs de
268 référence après la neuvième dose. Les effets dépressifs d'ELURA sur la fréquence
269 cardiaque et la tension artérielle ont été inversés lors de la manipulation des chats par
270 le personnel de l'étude. L'administration d'ELURA a entraîné une augmentation de la
271 glycémie chez quatre (4) chats, avec une variabilité individuelle de l'ampleur et de la

272 durée. Un (1) chat a présenté une glycémie maximale de 296 mg/dl qui était enregistrée
273 19 heures après la troisième dose, tandis que les valeurs de tous les autres chats
274 restaient à < 160 mg/dl en tout temps. La glycémie est revenue à la normale pour ce
275 chat après la 8^e dose. L'administration d'ELURA a entraîné une augmentation de l'IGF-1
276 sérique, avec une variabilité individuelle chez les chats. La valeur moyenne de l'IGF-1
277 sérique du groupe était élevée au jour 32 comparativement à la valeur de référence au
278 jour 3. Au jour 27, la valeur moyenne de l'IGF-1 sérique du groupe était élevée, huit
279 (8) heures après l'administration de la dose, comparativement à la valeur avant
280 l'administration de la dose le même jour.

281

282 EFFICACITÉ

283 L'efficacité a été démontrée dans le cadre d'une étude multicentrique, prospective, à
284 l'insu, à répartition aléatoire et contrôlée par excipient. Pour les besoins de l'étude,
285 176 chats ont été recrutés, qui appartenaient aux clients, présentaient une perte de
286 poids non intentionnelle de $\geq 5\%$ et avaient des antécédents de maladie rénale
287 chronique avec d'autres comorbidités. Le groupe de chats inscrits à l'étude comptait
288 96 femelles et 80 mâles de diverses races, âgés de 4,4 ans à 22,1 ans, dont l'âge
289 moyen était de 15 ans et le poids, de 1,81 kg à 6,76 kg. Le stade de la MRC a été
290 déterminé en fonction de la créatinine au moment de la sélection, conformément aux
291 directives de 2015 de l'IRIS (*International Renal Interest Society*). Tous les stades ont
292 été inscrits. Les chats ont reçu ELURA à raison de 2 mg/kg ou un excipient témoin de
293 volume identique une (1) fois par jour, par voie orale, pendant 56 jours. Le placebo
294 témoin était la solution sans capromoréline (c.-à-d., l'excipient témoin).

295

296 La variable d'efficacité principale était le pourcentage du changement du poids corporel
297 du jour 0 au jour 55. L'efficacité a été évaluée chez 112 chats : 71 chats ont reçu
298 ELURA et 41 chats, l'excipient témoin. Il y avait une différence statistiquement
299 significative entre le pourcentage du changement du poids dans le groupe ELURA
300 (+5,2 %) et celui du groupe recevant l'excipient témoin (-1,6 %) au jour 55 ($p < 0,0001$).
301 L'analyse secondaire du pourcentage du changement du poids aux jours 15 et 27 a
302 démontré que les chats du groupe recevant ELURA ont pris du poids tout au long de
303 l'étude.

304

305 **Tableau 3 : Moindres carrés moyens (erreur-type) du pourcentage du changement**
306 **du poids depuis le jour 0**

Jour d'étude	ELURA	Excipient témoin	Différence (ELURA-excipient témoin)
Jour 15	+3,3 % (0,4)	0,0 % (0,5)	+3,3 % (0,6)
Jour 27	+3,8 % (0,6)	-0,9 % (0,7)	+4,7 % (0,8)
Jour 55 ^a	+5,2 % (0,8)	-1,6 % (1,0)	+6,8 % (1,2)

307 ^a Indicateur de résultat principal

308

309 CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

310 Conserver entre 15 °C et 30 °C. Une fois le produit ouvert pour la première fois, il peut
311 être entreposé pendant une période maximale de trois (3) mois.

312

313 **PRÉSENTATION**

314 ELURA, à raison de 20 mg/ml sous forme de solution à administrer par voie orale, est
315 présenté dans un flacon de 10 ml ou de 15 ml avec une seringue de dosage pour
316 administration par la bouche. Certains des formats d'emballage pourraient ne pas être
317 commercialisés.

318

319 **FABRIQUÉ POUR**

320 Elanco Canada Limited
321 1919 Minnesota Court, Suite 401
322 Mississauga, Ontario L5N 0C9

323

324 **DATE : avril 2024**

325

326 Elura, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de ses
327 sociétés affiliées. © 2024 Elanco ou ses sociétés affiliées.

328

329 <Logo Elanco>