

1 PrZenrelia™
2 10 and 30 Count Cartons

3
4 **Main Panel**

5 Xⁱ mg

6 Xⁱⁱ mg

<Elanco logo>

7
8 **PrZenrelia™**

9 (ilunocitinib tablets/ comprimés d'ilunocitinib)

10
11 For Veterinary Use Only/

12 Pour usage vétérinaire seulement

13 Immunomodulator (Janus Kinase Inhibitor)/ Immunomodulateur (inhibiteur de
14 Janus Kinase)

15 For Use in Dogs Only/ Pour utilisation chez le chien seulement

16 <Graphic of dog>

<Graphic of tablet> X^{iv} tablets/ comprimés

DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ

17
18 **WARNINGS:** Keep out of reach out children. See insert for complete
19 warnings.

20 **MISES EN GARDE :** Conserver hors de la portée des enfants. Reportez-vous à la
21 notice du produit pour lire les mises en garde intégrales.

22
23 **Back Panel**

24 Xⁱⁱ mg

25 Xⁱⁱ mg

26
27 **PrZenrelia™**

28
29 Each tablet contains Xⁱ mg of ilunocitinib.

30 Chaque comprimé contient Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib.

31
32 **INDICATIONS:** For the control of pruritus associated with allergic dermatitis and control
33 of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.

34
35 **DIRECTIONS FOR USE:** The dose is 0.6 to 0.8 mg/kg of body weight to be
36 administered orally, once daily, with or without food. Please see package insert for
37 dosing chart and complete instructions for use.

38
39 **CONTRAINDICATIONS:** Do not use in dogs with serious infections or those with
40 evidence of malignant neoplasia, demodicosis or immune suppression. Not for use in
41 breeding, pregnant or lactating dogs (see package insert).

42
43 **CAUTIONS:** Zenrelia modulates the immune system. **Dogs should discontinue**
44 **Zenrelia for at least 28 days prior to vaccination and should withhold Zenrelia for**
45 **at least 28 days after vaccination.** Dogs should be monitored for the development of
46 infections and signs of neoplasia. See package insert for complete list of cautions.

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
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91

STORAGE INFORMATION: Store at room temperature between 15°C to 25°C.
Excursions permitted between 5°C to 40°C.

INDICATIONS : Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens âgés d’au moins 12 mois.

MODE D’EMPLOI : La dose est de 0,6 à 0,8 mg/kg selon le poids corporel, administrée par voie orale, une fois par jour, avec ou sans nourriture. Veuillez vous reporter à la notice du produit pour connaître le tableau posologique et le mode d’emploi intégral.

CONTRE-INDICATIONS : Ne pas utiliser chez les chiens atteints d’infections graves ou chez ceux présentant des signes de néoplasie maligne, de gale démodectique ou de suppression immunitaire. Ne pas utiliser chez les chiens de reproduction, les chiennes gestantes ou allaitantes (voir la notice du produit).

PRÉCAUTIONS : Zenrelia module le système immunitaire. **Le traitement par Zenrelia doit être interrompu chez les chiens pendant au moins 28 jours avant la vaccination et doit être suspendu pendant au moins 28 jours après la vaccination.** Les chiens doivent être surveillés pour détecter l’apparition d’infections et de signes de néoplasie. Voir la notice du produit pour obtenir la liste complète des précautions.

RENSEIGNEMENTS SUR L’ENTREPOSAGE : Conserver à une température ambiante entre 15 °C et 25 °C. Écarts autorisés entre 5 °C et 40 °C.

Manufactured for/ Fabriqué pour : <Elanco logo>
Elanco Canada Limited
1919 Minnesota Court, Suite 401
Mississauga, Ontario L5N 0C9
1-800-265-5475

Left Panel

Xⁱⁱ mg
Pr**Zenrelia**TM | Xⁱⁱ mg | <Graphic of tablet> X^{iv} tablets/ comprimés

Right Panel

Xⁱⁱ mg
Pr**Zenrelia**TM | Xⁱⁱ mg | <Graphic of tablet> X^{iv} tablets/ comprimés <Elanco logo>

Bottom Panel

Pr**Zenrelia**TM

92 **Top Panel**

93 Lot:

Xⁱⁱ mg | <Graphic of tablet> X^{iv}

94

Xⁱⁱ mg

95

96 Exp:

97

i	ii	iii
4.8 mg	4,8 mg	DIN XXXXXXXXX
6.4 mg	6,4 mg	DIN XXXXXXXXX
8.5 mg	8,5 mg	DIN XXXXXXXXX
15 mg	15 mg	DIN XXXXXXXXX

^{iv} 10 or 30 tablets

1 PrZenrelia™
2 90 Count Bottle Labels
3

4 Main Panel

5 Xⁱ mg/ Xⁱⁱ mg

6 PrZenrelia™

7 (ilunocitinib tablets/ comprimés d'ilunocitinib)
8

9 For Veterinary Use Only/

10 Pour usage vétérinaire seulement

11 <graphic of tablet> 90 tablets/ comprimés

12 <Graphic of dog>

13 Immunomodulator (Janus Kinase Inhibitor)/

14 Immunomodulateur (inhibiteur de Janus Kinase)

15 DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ

16 **WARNING:** Keep out of reach of children. See insert for complete
17 warnings.

18 **MISES EN GARDE :** Conserver hors de la portée des enfants. Reportez-vous à la
19 notice du produit pour lire les mises en garde intégrales.

20 Left Panel

21 Lot :

22 Exp. :
23

24 Right Panel

25 Each tablet contains Xⁱⁱ mg ilunocitinib.

26 Chaque comprimé contient Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib.
27

28 **INDICATIONS:** For the control of pruritis associated with allergic dermatitis and control
29 of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.

30
31 **DIRECTIONS FOR USE:** Please see package insert for complete contraindications,
32 cautions, and directions for use.
33

34 **STORAGE INFORMATION:** Store at room temperature between 15°C to 25°C.

35 Excursions permitted between 5°C to 40°C.
36

37 **INDICATIONS :** Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et le contrôle
38 de la dermatite atopique chez les chiens âgés d'au moins 12 mois.
39

40 **MODE D'EMPLOI :** Veuillez vous reporter à la notice du produit pour connaître les
41 contre-indications, les précautions et le mode d'emploi intégraux.
42

43 **RENSEIGNEMENTS SUR L'ENTREPOSAGE :** Conserver à une température ambiante
44 entre 15 °C et 25 °C. Écarts autorisés entre 5 °C et 40 °C.
45

46 Manufactured for/ Fabriqué pour :

47 Elanco Canada Limited
48 1919 Minnesota Court, Suite 401, Mississauga, Ontario L5N 0C9
49 1-800-265-5475
50

<Elanco logo>

i	ii	iii
4.8 mg	4,8 mg	DIN XXXXXXXXX
6.4 mg	6,4 mg	DIN XXXXXXXXX
8.5 mg	8,5 mg	DIN XXXXXXXXX
15 mg	15 mg	DIN XXXXXXXXX

1 **PrZenrelia™**
2 **90 Count Cartons**

3
4 **Main Panel**

5 Xⁱ mg

6 Xⁱⁱ mg

<Elanco logo>

7
8 **PrZenrelia™**

9 (ilunocitinib tablets/ comprimés d'ilunocitinib)

10
11 For Veterinary Use Only/

12 Pour usage vétérinaire seulement

13 Immunomodulator (Janus Kinase Inhibitor)/ Immunomodulateur (inhibiteur de
14 Janus Kinase)

15 For Use in Dogs Only/ Pour utilisation chez le chien seulement

16 <Graphic of dog>

<Graphic of tablet> 90 tablets/ comprimés

DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ

17
18 **WARNINGS:** Keep out of reach out children. See insert for
19 complete warnings.

20 **MISES EN GARDE :** Conserver hors de la portée des enfants. Reportez-vous à la
21 notice du produit pour lire les mises en garde intégrales.

22
23 **Back Panel**

24 Xⁱⁱ mg

25 Xⁱⁱ mg

26
27 **PrZenrelia™**

28
29 Each tablet contains Xⁱ mg of ilunocitinib.

30 Chaque comprimé contient Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib.

31
32 **INDICATIONS:** For the control of pruritus associated with allergic dermatitis and control
33 of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.

34
35 **DIRECTIONS FOR USE:** The dose is 0.6 to 0.8 mg/kg of body weight to be
36 administered orally, once daily, with or without food. Please see package insert for
37 dosing chart and complete instructions for use.

38
39 **STORAGE INFORMATION:** Store at room temperature between 15°C to 25°C.
40 Excursions permitted between 5°C to 40°C.

41
42 **INDICATIONS :** Pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et le contrôle
43 de la dermatite atopique chez les chiens âgés d'au moins 12 mois.

45 **MODE D'EMPLOI** : La dose est de 0,6 à 0,8 mg/kg selon le poids corporel, administrée
46 par voie orale, une fois par jour, avec ou sans nourriture. Veuillez vous reporter à la
47 notice du produit pour connaître le tableau posologique et le mode d'emploi intégral.
48

49 **RENSEIGNEMENTS SUR L'ENTREPOSAGE** : Conserver à une température ambiante
50 entre 15 °C et 25 °C. Écarts autorisés entre 5 °C et 40 °C.

51
52 <Elanco logo>

53
54
55 **Left Panel**

56 **CONTRAINDICATIONS**: Do not use in dogs with serious infections or those with
57 evidence of malignant neoplasia, demodicosis or immune suppression. Not for use in
58 breeding, pregnant or lactating dogs (see package insert).

59
60 **CAUTIONS**: Zenrelia modulates the immune system. **Dogs should discontinue**
61 **Zenrelia for at least 28 days prior to vaccination and should withhold Zenrelia for**
62 **at least 28 days after vaccination.** Dogs should be monitored for the development of
63 infections and signs of neoplasia. See package insert for complete list of cautions.

64
65 <barcode>

66
67 **Right Panel**

68 **CONTRE-INDICATIONS** : Ne pas utiliser chez les chiens atteints d'infections graves ou
69 chez ceux présentant des signes de néoplasie maligne, de gale démodectique ou de
70 suppression immunitaire. Ne pas utiliser chez les chiens de reproduction, les chiennes
71 gestantes ou allaitantes (voir la notice du produit).

72
73 **PRÉCAUTIONS** : Zenrelia module le système immunitaire. **Le traitement par Zenrelia**
74 **doit être interrompu chez les chiens pendant au moins 28 jours avant la**
75 **vaccination et doit être suspendu pendant au moins 28 jours après la vaccination.**
76 Les chiens doivent être surveillés pour détecter l'apparition d'infections et de signes de
77 néoplasie. Voir la notice du produit pour obtenir la liste complète des précautions.

78
79 Manufactured for/ Fabriqué pour :
80 Elanco Canada Limited
81 1919 Minnesota Court, Suite 401
82 Mississauga, Ontario L5N 0C9
83 1-800-265-5475

84
85 **Bottom Panel**

86 Lot :
87 Exp. :

88
89

90 **Top Panel**

91 Xⁱⁱ mg

92 Xⁱⁱ mg

93

94 **PrZenrelia™**

95 (ilunocitinib tablets/ comprimés d'ilunocitinib)

i	ii	iii
4.8 mg	4,8 mg	DIN XXXXXXXXX
6.4 mg	6,4 mg	DIN XXXXXXXXX
8.5 mg	8,5 mg	DIN XXXXXXXXX
15 mg	15 mg	DIN XXXXXXXXX

PrZenrelia™
Blister Foils

<p><Graphic of dog> <Elanco logo> PrZenrelia™ DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>	<p><Elanco logo> <Graphic of dog> DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ PrZenrelia™ Xⁱⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>
<p><Graphic of dog> <Elanco logo> PrZenrelia™ DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>	<p><Elanco logo> <Graphic of dog> DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ PrZenrelia™ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>
<p><Graphic of dog> <Elanco logo> PrZenrelia™ DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>	<p><Elanco logo> <Graphic of dog> DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ PrZenrelia™ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>
<p><Graphic of dog> <Elanco logo> PrZenrelia™ DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>	<p><Elanco logo> <Graphic of dog> DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ PrZenrelia™ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>
<p><Graphic of dog> <Elanco logo> PrZenrelia™ DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>	<p><Elanco logo> <Graphic of dog> DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ PrZenrelia™ Xⁱ mg ilunocitinib tablet/ Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib en comprimé LOT : EXP. :</p>

i	ii	iii
4.8 mg	4,8 mg	DIN XXXXXXXX
6.4 mg	6,4 mg	DIN XXXXXXXX
8.5 mg	8,5 mg	DIN XXXXXXXX
15 mg	15 mg	DIN XXXXXXXX

1 **PrZenrelia™**
2 **Package Insert**

DIN XXXXXXXXX

3 **PrZenrelia™**
4 **(ilunocitinib tablets)**

5
6 For Veterinary Use Only
7 Immunomodulator (Janus Kinase Inhibitor)
8 For Oral Use in Dogs Only
9

10 **DESCRIPTION**

11 Zenrelia (ilunocitinib) is a yellow, scored, oblong film-coated tablet that can be divided
12 into equal halves. Zenrelia is available in four strengths with each strength containing
13 4.8 mg, 6.4 mg, 8.5 mg and 15 mg of ilunocitinib per tablet, respectively.
14

15 **INDICATIONS**

16 Zenrelia is indicated for the control of pruritus associated with allergic dermatitis and
17 control of atopic dermatitis in dogs at least 12 months of age.
18

19 **DIRECTIONS FOR USE**

20 The dose of Zenrelia (ilunocitinib tablet) is 0.6 to 0.8 mg/kg of body weight. Zenrelia is to
21 be administered orally, once daily, with or without food.
22

23 **Table 1. Dosing Chart**

Body Weight (kg)	Number of Tablets to be Administered			
	4.8 mg Tablets	6.4 mg Tablets	8.5 mg Tablets	15 mg Tablets
3 – 4	0.5			
4.1 – 5.3		0.5		
5.4 – 6.5			0.5	
6.6 – 8	1			
8.1 – 10.6		1		
10.7 – 14.1			1	
14.2 – 16		1.5		
16.1 – 19.5			1.5	
19.6 – 24.9				1
25 – 28.3			2	
28.4 – 37.4				1.5
37.5 – 49.9				2
50 – 62.4				2.5
62.5 – 74.9				3
≥ 75	Administer the appropriate combination of tablet strengths			

24
25 **CONTRAINDICATIONS**

26 Zenrelia should not be administered to:

- 27
 - Dogs with serious infections or those with evidence of malignant neoplasia,
 - 28 demodicosis or immune suppression
 - 29 • Breeding, pregnant or lactating dogs

30
31
32
33
34
35
36
37
38
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
66
67
68
69
70
71

CAUTIONS

Based on the results of the vaccine response study, there is a risk of a delayed humoral immune response to vaccinations and a risk of vaccine-associated disease with modified live vaccination in dogs treated with Zenrelia. To reduce these risks:

- **Dogs should be up to date on vaccinations prior to starting treatment with Zenrelia.**
- **Dogs should discontinue Zenrelia for at least 28 days prior to vaccination and withhold Zenrelia for at least 28 days after vaccination.**
- **A longer washout period may be prudent to ensure an adequate response to killed vaccination for dogs on chronic therapy (see Target Animal Safety).**

The benefits and risks of Zenrelia to the individual patient should be assessed prior to use.

Zenrelia modulates the immune system. Dogs should be monitored for the development of infections because Zenrelia may increase susceptibility to opportunistic infections, including demodicosis, interdigital furunculosis, coccidiosis, and pneumonia, or exacerbation of subclinical or uncomplicated infections (see **Target Animal Safety** and **Adverse Reactions**). Active infections should be resolved whenever possible prior to starting therapy with Zenrelia.

Zenrelia may cause a progressive or persistently decreased hematocrit, hemoglobin, and/or red blood cell count without a corresponding increase in absolute reticulocyte count (see **Target Animal Safety**). Periodic monitoring of the complete blood count is recommended when dogs are on treatment long-term.

Neoplastic conditions (benign and malignant) were observed in dogs treated with Zenrelia during clinical studies (see **Adverse Reactions**). Dogs receiving Zenrelia should be monitored for signs of neoplasia.

Zenrelia is not for use in dogs less than 12 months of age (see **Target Animal Safety**). The safe use of Zenrelia has not been evaluated in dogs less than 3 kg body weight.

The safe use of Zenrelia has not been evaluated in combination with glucocorticoids, cyclosporine, or other systemic immunosuppressive agents.

WARNINGS

Keep out of reach of children. Not for use in humans. Wash hands immediately after handling tablets. In case of accidental ingestion, seek medical attention immediately.

72 **ADVERSE REACTIONS**

73 In a masked field study assessing efficacy and safety of Zenrelia for the control of atopic
 74 dermatitis in dogs, 181 Zenrelia-treated dogs and 87 placebo-treated dogs were
 75 evaluated for safety up to 112 days. In the placebo group, 48% of dogs exited the study
 76 by Day 29, and 67% exited by Day 112, compared to 8% and 22% for Zenrelia-treated
 77 dogs, respectively.

78
 79 In another masked field study assessing efficacy and safety of Zenrelia for the control of
 80 pruritus associated with allergic dermatitis in dogs, 206 Zenrelia-treated dogs and 100
 81 placebo-treated dogs were evaluated for safety up to 112 days. In the placebo group,
 82 39% of dogs exited the study by Day 28, and 84% exited by Day 112, compared to 9%
 83 and 50% for Zenrelia-treated dogs, respectively.

84
 85 Adverse reactions seen at a frequency $\geq 2\%$ during these field studies are summarized
 86 in Table 2 below.

87
 88 **Table 2.** Adverse reactions in the field studies through Day 112

Adverse Reaction	Atopic Dermatitis Study		Allergic Dermatitis Study	
	Zenrelia N = 181 (%)	Placebo N = 87 (%)	Zenrelia N = 206 (%)	Placebo N = 100 (%)
Pruritus	43 (23.8%)	22 (25.3%)	21 (10.2%)	9 (9%)
Vomiting or nausea	38 (21%)	14 (16%)	32 (16%)	13 (13%)
Diarrhea	34 (18.8%)	9 (10.3%)	26 (12.6%)	5 (5%)
Lethargy	21 (11.6%)	9 (10.3%)	24 (11.7%)	7 (7%)
Otitis externa	19 (10.5%)	20 (23%)	7 (3.4%)	5 (5%)
Dermatitis and eczema	19 (10.5%)	12 (13.8%)	8 (3.9%)	11 (11%)
Eye disorders ¹	19 (10%)	6 (6.9%)	6 (2.9%)	0
Anorexia	17 (9.4%)	7 (8%)	10 (4.9%)	3 (3%)
Dermal mass or lipoma	15 (8.2%)	4 (4.5%)	2 (1%)	0
Cough or sneezing	14 (7.7%)	2 (2.2%)	9 (4.4%)	0
Neutropenia or Leucopenia	12 (6.6%)	2 (2.3%)	1 (0.5%)	0
Urinary tract infection	10 (5.5%)	2 (2.3%)	5 (2.4%)	1 (1%)
Tooth or gingival disorder	10 (5.5%)	4 (4.6%)	4 (1.9%)	0
Bacterial skin infection	9 (5%)	8 (9.2%)	2 (1%)	4 (4%)
Trauma	9 (5%)	3 (3.4%)	5 (2.4%)	3 (3%)
Other skin disorders ²	8 (4.4%)	9 (10%)	11 (5.3%)	7 (7%)
Lameness	8 (4.4%)	2 (2.3%)	5 (2.4%)	0
Otorrhea	7 (3.9%)	6 (6.9%)	6 (2.9%)	1 (1%)
Elevated liver enzymes	7 (3.9%)	2 (2.3%)	5 (2.4%)	0
Weight gain	7 (3.9%)	0	2 (1%)	0
Erythema	6 (3.3%)	3 (3.4%)	6 (2.9%)	5 (5%)
Other ear disorders ³	6 (3.3%)	4 (4.6%)	3 (1.5%)	4 (4%)
Alopecia	5 (2.8%)	7 (8%)	6 (2.9%)	5 (5%)
Other abnormal test result	5 (2.8%)	1 (1.1%)	3 (1.5%)	0
Skin lesion or dermal thickening	5 (2.7%)	4 (4.6%)	4 (1.9%)	2 (2%)
Dermal cysts	4 (2.2%)	0	0	1 (1%)
Elevated serum alkaline phosphate	4 (2.2%)	0	5 (2.4%)	0
Elevated total bilirubin	4 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0

Elevated serum lipids	4 (2.2%)	0	5 (2.4%)	0
Polydipsia	4 (2.2%)	2 (2.3%)	7 (3.4%)	2 (2%)
Abnormal behaviour	4 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0
Flatulence, bloating and distension	3 (1.7%)	0	2 (1%)	3 (3%)
Systemic disorder	2 (1.1%)	2 (2.3%)	1 (0.5%)	1 (1%)
Anemia	1 (0.6%)	1 (1.1%)	0	2 (2%)
Urine abnormalities	1 (0.6%)	2 (2.3%)	3 (1.5%)	1 (1%)
Inappropriate urination	1 (0.6%)	2 (2.3%)	1 (0.5%)	1 (1%)

89 N = Number of dogs enrolled; NOS = not otherwise specified

90 ¹ Includes VeDDRA terms: epiphora, eye disorder NOS, eye redness and periorbital edema

91 ² Includes VeDDRA terms: pigmentation disorder, desquamation, skin textural change and skin disorder
92 NOS

93 ³ Includes VeDDRA terms: pinnal irritation and other ear disorder

94

95 In the atopic dermatitis field study, twelve Zenrelia-treated dogs withdrew from the study
96 early due to an adverse event, nine of which were considered likely related to Zenrelia
97 treatment. These adverse events included episodes of vomiting, leukopenia,
98 neutropenia, worsening of pre-existing lymphocytosis, enlargement of a non-resolving
99 histiocytoma, eyelid mass with bacterial blepharitis, otitis interna with vestibular disease,
100 urinary tract infection, and upper respiratory infection. Five placebo dogs withdrew from
101 the study early due to an adverse event (i.e., lethargy, worsening of pre-existing
102 lymphocytosis, occurrence of nystagmus, skin infection, and teat infection).

103

104 One Zenrelia-treated dog was euthanized one month after study completion following
105 abdominal rupture of a metastatic splenic and hepatic hemangiosarcoma. Another
106 Zenrelia-treated dog experienced a moderate neutropenia on Day 28 associated with a
107 pre-existing subclinical urinary tract infection (UTI) that progressed into a clinical UTI.
108 The neutrophil count normalized seven days later while receiving Zenrelia, prior to
109 exiting the study to receive antibiotics.

110

111 In the allergic dermatitis field study, seven Zenrelia-treated dogs withdrew from the
112 study early due to adverse reactions, four of which were considered likely related to
113 Zenrelia treatment. These events included vomiting, lethargy, soft stool, neutropenia,
114 increased liver enzymes, coughing, and wheezing. Four placebo-treated dogs also
115 withdrew from the study early due to an adverse reaction (i.e., splenic
116 hemangiosarcoma, restlessness, abdominal pain, lethargy, and vomiting).

117

118 One Zenrelia-treated dog experienced vomiting, dyspnea, depression, fever, abdominal
119 discomfort, and slightly worsened azotemia on Day 4. The dog had a pre-existing
120 elevated creatinine level. Another Zenrelia-treated dog experienced vomiting, diarrhea,
121 and lethargy starting on Day 1 and mild neutropenia on Day 3 that resolved five days
122 later.

123

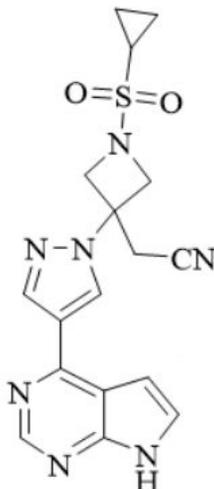
124 To report suspected adverse drug events or for technical assistance, contact Elanco
125 Canada Limited at 1-800-265-5475.

126

127 **SCIENTIFIC INFORMATION**

128 **Active Ingredient:**

129 The active ingredient in Zenrelia tablets is ilunocitinib, a synthetic Janus Kinase (JAK)
130 inhibitor of the pyrimidines class of JAK inhibitors. The chemical name is 2-[1-
131 cyclopropylsulfonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-yl]azetid-3-
132 yl]acetonitrile, with a molecular formula of C₁₇H₁₇N₇O₂S and a molecular weight of
133 383.43 g/mol. The chemical structure of ilunocitinib is provided below:



134
135

136 **Clinical Pharmacology:**

137 Pharmacodynamics

138 Ilunocitinib is a non-selective Janus kinase (JAK) inhibitor that inhibits the function of a
139 variety of pruritogenic, pro-inflammatory and allergy related cytokines that are
140 dependent upon these enzymes. Ilunocitinib has a high potency for JAK1, JAK2, and
141 tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibition. Ilunocitinib is not a corticosteroid or an
142 antihistamine.

143

144 Pharmacokinetics

145 Ilunocitinib is rapidly absorbed and excreted via the biliary/fecal route after oral
146 administration in dogs. Following a single oral or intravenous administration of
147 ilunocitinib at 0.8 mg/kg, the mean oral bioavailability based on area under the curve
148 from the time of dosing to the last quantifiable plasma (AUC_{last}) was 80% in the fed state
149 and 58% in the fasted state (n=16). The maximum plasma concentration (C_{max}) and
150 AUC were 120% and 45% higher, respectively, in the fed state as compared to the
151 fasted state. The mean systemic clearance following intravenous administration is 437
152 mL/h/kg with a mean terminal half-life of 4.42 hours (n=8). The mean volume of
153 distribution is 1580 mL/kg.

154

155 **Target Animal Safety:**

156 Margin of Safety Study

157 Zenrelia was administered to 40 (8 dogs per group) healthy, 11 to 12-month-old, fed
158 Beagle dogs, weighing between 5.5 kg and 12.4 kg. Tablets were administered once
159 daily at 0X, 1X, 2X, 3X and 5X the maximum recommended dose of 0.8 mg/kg for 6
160 months. Control dogs were sham-dosed. Zenrelia-related clinical observations included

161 a dose-dependent increase in the frequency and severity of interdigital furunculosis
162 (cysts), with or without discharge on one or more paws, swollen and/or scabbing paws,
163 and paw skin thickening and/or discoloration.

164
165 Zenrelia-related hemogram findings included a dose-dependent minimal to moderate
166 decrease in hematocrit (HCT), hemoglobin (HGB), and red blood cell (RBC) count
167 without a corresponding increase in absolute reticulocyte count. Other Zenrelia-related
168 findings included a minimal to mild decrease in mean corpuscular hemoglobin (MCH),
169 mean corpuscular hemoglobin concentrations (MCHC), and eosinophil counts.
170 Abnormal clinical pathology observations included minimal to moderate increases in
171 fibrinogen concentrations, total protein, C-reactive protein, and globulin, and decreases
172 in albumin, albumin/globulin ratio and calcium levels. There were no Zenrelia-related
173 effects on lymphocytes, monocytes, and basophils. Two dogs in the 5X group had
174 minimally lower myeloid:erythroid ratios consistent with a physiological bone marrow
175 response to the lower red blood cell mass despite no apparent effect on absolute
176 reticulocytes. Zenrelia-related macroscopic and microscopic pathology changes
177 included decreased prostate gland weights in the 5X group males and interdigital
178 papillomas and/or dermatitis/furunculosis, predominantly in the 5X group. One dog in
179 the 5X group had enlarged and mildly reactive draining lymph nodes associated with
180 interdigital furunculosis. One dog in the 3X group had a papilloma on each paw with
181 fragments of *Demodex canis*, and a follicular cyst within the markedly inflamed dermis.

182
183 Vaccine Response Study
184 Zenrelia was administered to 16 healthy, 10-month-old, vaccine naïve Beagle dogs (8
185 dogs per group), weighing between 5.8 kg and 15.4 kg. Tablets were administered once
186 daily at 0 mg/kg (control) and 2.4 mg/kg (3X the maximum recommended dose of 0.8
187 mg/kg) for 89 days. Control dogs were placebo-dosed. Dogs were administered a
188 multivalent modified live virus (MLV) vaccine containing canine distemper virus (CDV),
189 canine parvovirus (CPV), canine adenovirus-2 (CAV-2), and canine parainfluenza virus
190 (CPIV) on Days 28 and 60 and a killed rabies virus (RV) vaccine on Day 60. The
191 primary endpoint of the study was predefined serum titer thresholds considered
192 indicative of protective immunity on Day 88. On Day 54, one dog administered Zenrelia
193 was euthanized due to lethargy, depression, poor body condition, and weakness.
194 Histopathology revealed findings consistent with infectious canine hepatitis (ICH),
195 caused by canine adenovirus, secondary to Zenrelia-induced immunosuppression. On
196 Day 52, another dog administered Zenrelia was euthanized due to lethargy, depression,
197 poor body condition, and weakness. Necropsy revealed findings consistent with a
198 colonic intussusception potentially related to *Cystoisospora canis* infection, which was
199 secondary to immune suppression.

200
201 Clinical signs observed in Zenrelia-treated dogs included poor body condition, pale
202 mucous membranes, lethargy, diarrhea, vomiting, weight loss, decreased appetite, and
203 depression likely due to *C. canis* infection secondary to Zenrelia-induced
204 immunosuppression in seven of the eight dogs. No dogs in the control group were
205 diagnosed with *C. canis*. One dog in the control group had diarrhea. Administration of
206 Zenrelia was also associated with interdigital cysts, lameness, and thickening and

207 crusting of the margins of the ears. Clinical pathology findings in Zenrelia-treated dogs
208 included decreases in hematocrit, hemoglobin, and red blood cell counts with a
209 corresponding increase in absolute reticulocyte count, and decreases in total serum
210 protein, albumin and globulins. Immunophenotyping analysis indicated a decrease in
211 total T lymphocytes, helper T lymphocytes, and cytotoxic T lymphocytes and an
212 increase in B lymphocytes.

213
214 All eight control dogs demonstrated an adequate humoral response to the multivalent
215 MLV (for CDV, CPV, and CAV-2) and killed RV vaccines on Day 88. All six remaining
216 dogs receiving Zenrelia achieved an adequate humoral response on Day 88 to the
217 canine adenovirus type-2 (CAV-2) and canine parvovirus (CPV) vaccination. Of the
218 remaining six dogs treated with Zenrelia, adequate humoral response on Day 88 was
219 not achieved in four dogs for the rabies virus (RV) vaccination and one dog for the
220 canine distemper virus (CDV) vaccination. Both the control group and the Zenrelia
221 treatment group each had two dogs that did not achieve an adequate humoral response
222 on Day 88 to the canine parainfluenza (CPIV) vaccination. Three of the four dogs that
223 failed to achieve an adequate humoral response on Day 88 to the RV vaccination
224 achieved an adequate titer level on Day 116 (28 days after discontinuing Zenrelia). The
225 one dog that failed to achieve an adequate humoral response on Day 88 to the CDV
226 vaccination also failed to achieve an adequate response on Day 88 to the RV
227 vaccination.

228

229 **Target Animal Efficacy:**

230 Control of Atopic Dermatitis

231 A masked, placebo-controlled field study was conducted at 25 veterinary clinics in the
232 United States and in Canada, enrolling 268 client-owned dogs (> 3.1 kg, > 12 months of
233 age) diagnosed with atopic dermatitis. Dogs were randomized to once daily treatment
234 with Zenrelia at 0.6 – 0.8 mg/kg or placebo, at a ratio of 2:1 respectively. Other
235 medications that could affect the evaluation of efficacy were not allowed during the
236 study. Treatment success for each dog was defined as a $\geq 50\%$ reduction from baseline
237 in owner-assessed pruritus scores on the Pruritus Visual Analog Scale (PVAS) or a \geq
238 50% reduction from baseline in veterinarian-assessed skin lesion scores on the Canine
239 Atopic Dermatitis Extent and Severity Index version 4 (CADESI-4) on Day 28. To be
240 enrolled in the study, a dog must have had at least moderate pruritus (PVAS score ≥ 6.0
241 out of 10), and at least mild skin lesions (CADESI-4 score ≥ 25 out of 180). The
242 proportion of dogs in the Zenrelia-treated group that were treatment successes was
243 greater and significantly different compared to the placebo group on Day 28 (Table 3
244 below).

245

246 **Table 3.** Estimated proportion of dogs achieving treatment success ($\geq 50\%$ reduction
247 from baseline on PVAS or CADESI-4 score)

Treatment Group	Estimated Proportion of Success*	P-value
Zenrelia (N = 172)	0.83	< 0.001
Placebo (N = 77)	0.31	

248 * Based on back-transformed least squares means

249 N = Number of dogs

250

251 The Zenrelia-treated group had a higher proportion of dogs with a $\geq 50\%$ reduction from
252 baseline in owner-assessed PVAS scores and veterinarian-assessed CADESI-4 scores,
253 compared to placebo, at all timepoints (Days 14, 28, 56, 84 and 112).

254

255 Control of Pruritus Associated with Allergic Dermatitis

256 A masked, placebo-controlled field study was conducted at 15 veterinary clinics in the
257 US, enrolling 306 client-owned dogs (> 3 kg, > 12 months of age) diagnosed with allergic
258 dermatitis. Dogs were randomized to once daily treatment with Zenrelia at 0.6 - 0.8
259 mg/kg or placebo, at a ratio of 2:1 respectively. Other medications that could affect the
260 evaluation of efficacy were not allowed during the study. Treatment success for each
261 dog was defined as a $\geq 50\%$ reduction from baseline in owner-assessed pruritus scores
262 on the Pruritus Visual Analog Scale (PVAS) on at least 5 out of the first 7 days of
263 treatment. To be enrolled in the study, a dog must have had at least moderate pruritus
264 (PVAS score ≥ 6.0 out of 10). The proportion of dogs in the Zenrelia-treated group that
265 were treatment successes was greater and significantly different compared to the
266 placebo group on Day 7 (see Table 4 below).

267

268 **Table 4.** Estimated proportion of dogs achieving treatment success ($\geq 50\%$ reduction
269 from baseline on PVAS scores on at least 70% of Days 1-7 (at least 5 of 7 days))

Treatment Group	Estimated Proportion of Success*	P-value
Zenrelia (N = 193)	0.25	0.006
Placebo (N = 91)	0.08	

270 * Based on back-transformed least squares means

271 N = Number of dogs

272

273 **STORAGE INFORMATION**

274 Store at room temperature between 15°C to 25°C. Excursions permitted between 5°C to
275 40°C.

276

277 **PRESENTATION/PACKAGE TYPES**

278 Zenrelia is available in scored tablets in four strengths: 4.8 mg per tablet, 6.4 mg per
279 tablet, 8.5 mg per tablet and 15 mg per tablet. Each strength is available in 10 and 30
280 count blister packages, and 90 count bottles. Not all pack sizes may be marketed.

281

282 **MANUFACTURED FOR**

283 **Elanco Canada Limited**

284 1919 Minnesota Court, Suite 401

285 Mississauga, Ontario L5N 0C9

286 1-800-265-5475

287

288 **Date:** September 2024

289

290 Zenrelia, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates.

291 © 2024 Elanco or its affiliates.

292

293 <Elanco Logo>

PrZenrelia™

(comprimés d'ilunocitinib)

Pour usage vétérinaire seulement

Immunomodulateur (inhibiteur de Janus Kinase)

Pour utilisation par voie orale chez les chiens seulement

DESCRIPTION

Zenrelia (ilunocitinib) est un comprimé enrobé par film jaune, sécable, oblong qui peut être divisé en moitiés égales. Zenrelia est disponible en quatre teneurs, chacun contenant 4,8 mg, 6,4 mg, 8,5 mg et 15 mg d'ilunocitinib par comprimé, respectivement.

INDICATIONS

Zenrelia est indiqué pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique et le contrôle de la dermatite atopique chez les chiens âgés d'au moins 12 mois.

MODE D'EMPLOI

La dose de Zenrelia (comprimé d'ilunocitinib) est de 0,6 à 0,8 mg/kg selon le poids corporel. Zenrelia doit être administré par voie orale, une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Tableau 1. Tableau posologique

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés à administrer			
	Comprimés à 4,8 mg	Comprimés à 6,4 mg	Comprimés à 8,5 mg	Comprimés à 15 mg
3 à 4	0,5			
4,1 à 5,3		0,5		
5,4 à 6,5			0,5	
6,6 à 8	1			
8,1 à 10,6		1		
10,7 à 14,1			1	
14,2 à 16		1,5		
16,1 à 19,5			1,5	
19,6 à 24,9				1
25 à 28,3			2	
28,4 à 37,4				1,5
37,5 à 49,9				2
50 à 62,4				2,5
62,5 à 74,9				3
≥ 75	Administrer la combinaison appropriée de teneurs de comprimés			

CONTRE-INDICATIONS

Zenrelia ne doit pas être administré aux :

- Chiens atteints d'infections graves ou présentant des signes de néoplasie maligne, de gale démodectique ou de suppression immunitaire

- 30 • Chiens de reproduction, chiennes gestantes ou allaitantes
31

32 **PRÉCAUTIONS**

33 D'après les résultats de l'étude sur la réponse vaccinale, il existe un risque de réponse
34 immunitaire humorale retardée aux vaccinations et un risque de maladie associée au
35 vaccin avec le vaccin vivant modifié chez les chiens traités par Zenrelia. Pour réduire
36 ces risques :

- 37 • **Les chiens doivent être à jour de leurs vaccinations avant de commencer le**
38 **traitement par Zenrelia.**
39 • **Le traitement par Zenrelia doit être interrompu chez les chiens pendant au**
40 **moins 28 jours avant la vaccination et doit être suspendu pendant au**
41 **moins 28 jours après la vaccination.**
42 • **Il peut être prudent de prévoir une période sans traitement plus longue**
43 **pour garantir une réponse adéquate au vaccin tué chez les chiens soumis à**
44 **un traitement chronique (voir Innocuité chez l'animal cible).**

45 Les avantages et les risques de Zenrelia pour chaque patient doivent être évalués
46 avant utilisation.
47

48 Zenrelia module le système immunitaire. Les chiens doivent être surveillés pour
49 détecter l'apparition d'infections, car Zenrelia peut augmenter la sensibilité aux
50 infections opportunistes, y compris la gale démodectique, la furonculose interdigitale, la
51 coccidiose et la pneumonie, ou l'exacerbation d'infections sous-cliniques ou non
52 compliquées (voir **Innocuité chez l'animal cible** et **Réactions indésirables**). Les
53 infections actives doivent être résolues dans la mesure du possible avant de
54 commencer le traitement par Zenrelia.
55

56 Zenrelia peut provoquer une diminution progressive ou persistante de l'hématocrite, de
57 l'hémoglobine ou de la numération des globules rouges sans augmentation
58 correspondante de la numération des réticulocytes absolue (voir **Innocuité chez**
59 **l'animal cible**). Une surveillance périodique de la numération formule sanguine est
60 recommandée lorsque les chiens sont sous traitement à long terme.
61

62 Des conditions néoplasiques (bénignes et malignes) ont été observées chez des chiens
63 traités par Zenrelia au cours des études cliniques (voir **Réactions indésirables**). Les
64 chiens recevant Zenrelia doivent être surveillés pour déceler des signes de néoplasie.
65

66 Zenrelia ne doit pas être utilisé chez les chiens âgés de moins de 12 mois (voir
67 **Innocuité chez l'animal cible**). L'utilisation sécuritaire de Zenrelia n'a pas été évaluée
68 chez les chiens pesant moins de 3 kg.
69

70 L'utilisation sécuritaire de Zenrelia n'a pas été évaluée en association avec des
71 glucocorticoïdes, de la cyclosporine ou d'autres agents immunosuppresseurs
72 systémiques.
73
74

75 **MISES EN GARDE**

76 **Conserver hors de la portée des enfants.** Non indiqué chez les humains. Se laver les
77 mains immédiatement après avoir manipulé les comprimés. En cas d'ingestion
78 accidentelle, consulter immédiatement un médecin.

79

80 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

81 Dans une étude de terrain en insu évaluant l'efficacité et l'innocuité de Zenrelia pour le
82 contrôle de la dermatite atopique chez les chiens, 181 chiens traités par Zenrelia et
83 87 chiens traités par placebo ont été évalués pour l'innocuité jusqu'à 112 jours. Dans le
84 groupe placebo, 48 % des chiens ont quitté l'étude au jour 29 et 67 % ont quitté l'étude
85 au jour 112, comparativement à 8 % et 22 % pour les chiens traités par Zenrelia,
86 respectivement.

87

88 Dans une autre étude de terrain en insu évaluant l'efficacité et l'innocuité de Zenrelia
89 pour le contrôle du prurit associé à la dermatite allergique chez les chiens, 206 chiens
90 traités par Zenrelia et 100 chiens traités par placebo ont été évalués pour l'innocuité
91 jusqu'à 112 jours. Dans le groupe placebo, 39 % des chiens ont quitté l'étude au
92 jour 28, et 84 % ont quitté l'étude au jour 112, comparativement à 9 % et 50 % pour les
93 chiens traités par Zenrelia, respectivement.

94

95 Les réactions indésirables observées à une fréquence ≥ 2 % au cours de ces études
96 sur le terrain sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.

97

98 **Tableau 2.** Réactions indésirables observées sur le terrain jusqu'au jour 112

Réaction indésirable	Étude sur la dermatite atopique		Étude sur la dermatite allergique	
	Zenrelia N = 181 (%)	Placebo N = 87 (%)	Zenrelia N = 206 (%)	Placebo N = 100 (%)
Prurit	43 (23,8 %)	22 (25,3 %)	21 (10,2 %)	9 (9 %)
Vomissements ou nausées	38 (21 %)	14 (16 %)	32 (16 %)	13 (13 %)
Diarrhée	34 (18,8 %)	9 (10,3 %)	26 (12,6 %)	5 (5 %)
Léthargie	21 (11,6 %)	9 (10,3 %)	24 (11,7 %)	7 (7 %)
Otite externe	19 (10,5 %)	20 (23 %)	7 (3,4 %)	5 (5 %)
Dermatite et eczéma	19 (10,5 %)	12 (13,8 %)	8 (3,9 %)	11 (11 %)
Troubles oculaires ¹	19 (10 %)	6 (6,9 %)	6 (2,9 %)	0
Anorexie	17 (9,4 %)	7 (8 %)	10 (4,9 %)	3 (3 %)
Masse dermique ou lipome	15 (8,2 %)	4 (4,5 %)	2 (1 %)	0
Toux ou éternuements	14 (7,7 %)	2 (2,2 %)	9 (4,4 %)	0
Neutropénie ou leucopénie	12 (6,6 %)	2 (2,3 %)	1 (0,5 %)	0
Infection de l'appareil urinaire	10 (5,5 %)	2 (2,3 %)	5 (2,4 %)	1 (1 %)
Troubles dentaires ou gingivaux	10 (5,5 %)	4 (4,6 %)	4 (1,9 %)	0
Infection cutanée bactérienne	9 (5 %)	8 (9,2 %)	2 (1 %)	4 (4 %)
Traumatisme	9 (5 %)	3 (3,4 %)	5 (2,4 %)	3 (3 %)
Autres troubles cutanés ²	8 (4,4 %)	9 (10 %)	11 (5,3 %)	7 (7 %)
Boiterie	8 (4,4 %)	2 (2,3 %)	5 (2,4 %)	0

Otorrhée	7 (3,9 %)	6 (6,9 %)	6 (2,9 %)	1 (1 %)
Élévation des taux d'enzymes hépatiques	7 (3,9 %)	2 (2,3 %)	5 (2,4 %)	0
Gain pondéral	7 (3,9 %)	0	2 (1 %)	0
Érythème	6 (3,3 %)	3 (3,4 %)	6 (2,9 %)	5 (5 %)
Autres troubles de l'oreille ³	6 (3,3 %)	4 (4,6 %)	3 (1,5 %)	4 (4 %)
Alopécie	5 (2,8 %)	7 (8 %)	6 (2,9 %)	5 (5 %)
Autre résultat anormal du test	5 (2,8 %)	1 (1,1 %)	3 (1,5 %)	0
Lésion cutanée ou épaissement du derme	5 (2,7 %)	4 (4,6 %)	4 (1,9 %)	2 (2 %)
Kystes dermiques	4 (2,2 %)	0	0	1 (1 %)
Taux élevé de phosphate alcalin sérique	4 (2,2 %)	0	5 (2,4 %)	0
Taux élevé de bilirubine totale	4 (2,2 %)	0	1 (0,5 %)	0
Taux élevé de lipides sériques	4 (2,2 %)	0	5 (2,4 %)	0
Polydipsie	4 (2,2 %)	2 (2,3 %)	7 (3,4 %)	2 (2 %)
Comportement anormal	4 (2,2 %)	0	1 (0,5 %)	0
Flatulences, ballonnements et distension	3 (1,7 %)	0	2 (1 %)	3 (3 %)
Trouble systémique	2 (1,1 %)	2 (2,3 %)	1 (0,5 %)	1 (1 %)
Anémie	1 (0,6 %)	1 (1,1 %)	0	2 (2 %)
Anomalie urinaire	1 (0,6 %)	2 (2,3 %)	3 (1,5 %)	1 (1 %)
Miction inappropriée	1 (0,6 %)	2 (2,3 %)	1 (0,5 %)	1 (1 %)

99 N = Nombre de chiens inscrits; NSA = non spécifié autrement

100 ¹ Comprend les termes VeDDRA : épiphore, trouble oculaire NSA, rougeur des yeux et œdème

101 périorbitaire

102 ² Comprend les termes VeDDRA : trouble de la pigmentation, desquamation, changement de la texture

103 de la peau et trouble cutané NSA

104 ³ Comprend les termes VeDDRA : irritation du pavillon et autre trouble de l'oreille

105

106 Dans le cadre de l'étude de terrain sur la dermatite atopique, douze chiens traités par
107 Zenrelia ont été retirés prématurément de l'étude en raison d'un événement indésirable,
108 dont neuf ont été considérés comme étant probablement liés au traitement par Zenrelia.
109 Ces événements indésirables comprenaient des épisodes de vomissements, de
110 leucopénie, de neutropénie, d'aggravation d'une lymphocytose préexistante,
111 d'hypertrophie d'un histiocytome non résolutif, de masse des paupières avec blépharite
112 bactérienne, d'otite interne avec maladie vestibulaire, d'infection urinaire et d'infection
113 des voies respiratoires supérieures. Cinq chiens ayant reçu le placebo ont été retirés
114 prématurément de l'étude en raison d'un événement indésirable (c.-à-d. léthargie,
115 aggravation d'une lymphocytose préexistante, survenue d'un nystagmus, infection
116 cutanée et de la tétine).

117

118 Un chien traité par Zenrelia a été euthanasié un mois après la fin de l'étude suite à la
119 rupture abdominale d'un hémangiosarcome métastatique splénique et hépatique. Un
120 autre chien traité par Zenrelia a présenté une neutropénie modérée au jour 28 associée
121 à une infection urinaire subclinique préexistante qui a évolué vers une infection urinaire
122 clinique. La numération des neutrophiles s'est normalisée sept jours plus tard, sous
123 Zenrelia, avant qu'il ne quitte l'étude pour recevoir des antibiotiques.

124
125 Dans le cadre de l'étude de terrain sur la dermatite allergique, sept chiens traités par
126 Zenrelia ont été retirés prématurément de l'étude en raison de réactions indésirables,
127 dont quatre ont été considérés comme étant probablement liés au traitement par
128 Zenrelia. Parmi ces événements citons les vomissements, la léthargie, les selles
129 molles, la neutropénie, l'augmentation des enzymes hépatiques, la toux et la respiration
130 sifflante. Quatre chiens traités par placebo ont également été retirés prématurément de
131 l'étude en raison d'une réaction indésirable (c.-à-d. hémangiosarcome splénique,
132 agitation, douleurs abdominales, léthargie et vomissements).

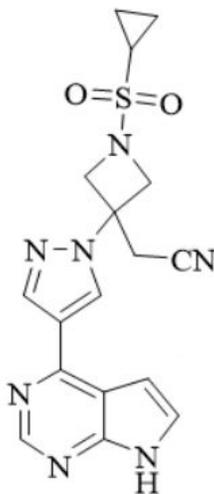
133
134 Un chien traité par Zenrelia a présenté des vomissements, une dyspnée, une
135 dépression, de la fièvre, une gêne abdominale et une azotémie légèrement aggravée
136 au jour 4. Le chien avait un taux de créatinine élevé préexistant. Un autre chien traité
137 par Zenrelia a présenté des vomissements, de la diarrhée et de la léthargie à partir du
138 jour 1 et une neutropénie légère au jour 3 qui s'est résolue cinq jours plus tard.

139
140 Pour signaler la présence soupçonnée de tout événement indésirable provoqué par le
141 médicament ou pour obtenir un soutien technique, veuillez appeler Elanco Canada
142 Limited au 1 800 265-5475.

143 144 **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

145 **Ingrédient actif :**

146 L'ingrédient actif des comprimés de Zenrelia est l'ilunocitinib, un inhibiteur synthétique
147 de Janus Kinase (JAK) de la classe des pyrimidines des inhibiteurs de JAK. Le nom
148 chimique est 2-[1-cyclopropylsulfonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-
149 yl]azétidin-3-yl]acétonitrile, avec une formule moléculaire de C₁₇H₁₇N₇O₂S et un poids
150 moléculaire de 383,43 g/mol. La structure chimique de l'ilunocitinib est fournie ci-
151 dessous :



152
153
154 **Pharmacologie clinique :**
155 Pharmacodynamie

156 L'ilunocitinib est un inhibiteur non sélectif de Janus Kinase (JAK) qui inhibe la fonction
157 de diverses variétés de cytokines prurigineuses, pro-inflammatoires et liées aux
158 allergies, qui dépendent de ces enzymes. L'ilunocitinib a une puissance élevée pour
159 l'inhibition des JAK1, JAK2 et de la tyrosine kinase 2 (TYK2). L'ilunocitinib n'est pas un
160 corticostéroïde ou un antihistaminique.

161

162 Pharmacocinétique

163 L'ilunocitinib est rapidement absorbé et excrété par voie biliaire ou fécale après une
164 administration orale chez le chien. Après une administration orale ou intraveineuse
165 unique d'ilunocitinib à 0,8 mg/kg, la biodisponibilité orale moyenne basée sur l'aire sous
166 la courbe entre le moment de l'administration de la dose et le dernier plasma
167 quantifiable ((ASC_{dernière}) était de 80 % à l'état de rassasiement et de 58 % à l'état à
168 jeun (n = 16). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'ASC étaient élevées
169 de 120 % et de 45 %, respectivement, à l'état de rassasiement comparativement à l'état
170 à jeun. L'élimination systémique moyenne après l'administration intraveineuse est de
171 437 ml/h/kg, avec une demi-vie terminale moyenne de 4,42 heures (n = 8). Le volume
172 de distribution moyen est de 1 580 ml/kg.

173

174 **Innocuité chez l'animal cible :**

175 Marge d'innocuité de l'étude

176 Zenrelia a été administré à 40 (8 chiens par groupe) chiens Beagle nourris et en bonne
177 santé, âgés de 11 à 12 mois, pesant entre 5,5 kg et 12,4 kg. Les comprimés ont été
178 administrés une fois par jour à 0X, 1X, 2X, 3X et 5X la dose maximale recommandée de
179 0,8 mg/kg pendant 6 mois. Les chiens témoins ont reçu une dose fictive. Les
180 observations cliniques liées à Zenrelia comprenaient une augmentation proportionnelle
181 à la dose de la fréquence et de la sévérité de la furonculose interdigitale (kystes), avec
182 ou sans écoulement sur une ou plusieurs pattes, des pattes enflées ou croûtées, et un
183 épaissement ou une décoloration de la peau de la patte.

184

185 Les résultats de l'hémogramme lié à Zenrelia comprenaient une diminution
186 proportionnelle à la dose minime à modérée de l'hématocrite (HCT), de l'hémoglobine
187 (HGB) et de la numération des globules rouges (GR) sans augmentation
188 correspondante de la numération des réticulocytes absolue. Les autres résultats liés à
189 Zenrelia comprenaient une diminution minime à légère de la teneur corpusculaire
190 moyenne en hémoglobine (TCMH), des concentrations corpusculaires moyennes en
191 hémoglobine (CCMH) et du nombre d'éosinophiles. Les observations pathologiques
192 cliniques anormales comprenaient des augmentations minimales à modérées des
193 concentrations de fibrinogène, des protéines totales, des protéines C réactives et des
194 globulines, ainsi que des diminutions des taux d'albumine, du rapport albumine ou
195 globuline et des taux de calcium. Aucun effet lié à Zenrelia n'a été observé sur les
196 lymphocytes, les monocytes et les basophiles. Deux chiens du groupe 5X avaient des
197 ratios myéloïde ou érythroïde légèrement inférieurs cohérents avec une réponse
198 physiologique de la moelle osseuse à la masse des globules rouges inférieure, malgré
199 l'absence d'effet apparent sur les réticulocytes absolus. Les changements de pathologie
200 macroscopique et microscopique liés à Zenrelia comprenaient une diminution du poids
201 de la prostate chez les mâles du groupe 5X et des papillomes interdigitaux ou une

202 dermatite/furonculose, principalement dans le groupe 5X. Un chien du groupe 5X
203 présentait des ganglions lymphatiques drainants hypertrophiés et légèrement réactifs
204 associés à la furunculose interdigitale. Un chien du groupe 3X présentait un papillome
205 sur chaque patte avec des fragments de *Demodex canis* et un kyste folliculaire dans le
206 derme visiblement enflammé.

207

208 Étude sur la réponse vaccinale

209 Zenrelia a été administré à 16 chiens Beagle en bonne santé, âgés de 10 mois et
210 jamais vaccinés auparavant (8 chiens par groupe), pesant entre 5,8 kg et 15,4 kg. Les
211 comprimés ont été administrés une fois par jour à 0 mg/kg (témoin) et à 2,4 mg/kg
212 (3 fois la dose maximale recommandée de 0,8 mg/kg) pendant 89 jours. Les chiens
213 témoins ont reçu une dose de placebo. Les chiens ont reçu un vaccin multivalent contre
214 le virus vivant atténué (MLV) contenant le virus de la maladie de Carré (CDV), le
215 parvovirus canin (CPV), l'adénovirus canin de type 2 (CAV-2) et le virus de la
216 parainfluenza canine (CPiV) aux jours 28 et 60 et un vaccin tué contre le virus de la
217 rage (RV) au jour 60. Le critère d'évaluation principal de l'étude était les seuils de titres
218 sériques prédéfinis considérés comme indiquant une immunité protectrice au jour 88.
219 Au jour 54, un chien ayant reçu du Zenrelia a été euthanasié en raison de la léthargie,
220 de la dépression, du mauvais état corporel et de la faiblesse. L'histopathologie a révélé
221 des résultats compatibles avec l'hépatite canine infectieuse (ICH), causée par
222 l'adénovirus canin, secondaire à l'immunosuppression induite par Zenrelia. Au jour 52,
223 un autre chien ayant reçu du Zenrelia a été euthanasié en raison de la léthargie, de la
224 dépression, du mauvais état corporel et de la faiblesse. La nécropsie a révélé des
225 résultats compatibles avec une invagination colique potentiellement liée à l'infection par
226 *Cystoisospora canis*, qui était secondaire à la suppression immunitaire.

227

228 Les signes cliniques observés chez les chiens traités par Zenrelia comprenaient un
229 mauvais état corporel, des membranes muqueuses pâles, une léthargie, de la diarrhée,
230 des vomissements, une perte de poids, une perte d'appétit et une dépression
231 probablement due à une infection causée par *C. canis* secondaire à une
232 immunosuppression induite par Zenrelia chez sept des huit chiens. Aucun chien du
233 groupe témoin n'a reçu de diagnostic de *C. canis*. Un chien du groupe témoin souffrait
234 de diarrhée. L'administration de Zenrelia a également été associée à des kystes
235 interdigitaux, à une boiterie, à un épaississement et à une croûte des marges des
236 oreilles. Les résultats des pathologies cliniques chez les chiens traités par Zenrelia
237 comprenaient une diminution du nombre d'hématocrites, d'hémoglobine et de globules
238 rouges avec une augmentation correspondante du nombre de réticulocytes absolus et
239 une diminution des protéines sériques totales, de l'albumine et des globulines.
240 L'analyse d'immunophénotypage a indiqué une diminution du nombre total de
241 lymphocytes T, de lymphocytes T auxiliaires et de lymphocytes T cytotoxiques et une
242 augmentation du nombre de lymphocytes B.

243

244 Les huit chiens témoins ont montré une réponse humorale adéquate au vaccin
245 multivalent contre le MLV (pour CDV, CPV et CAV-2) et aux vaccins tués contre le RV
246 au jour 88. Les six chiens restants recevant Zenrelia ont obtenu une réponse humorale
247 adéquate au jour 88 au vaccin contre l'adénovirus canin de type 2 (CAV-2) et le

248 parvovirus canin (CPV). Sur les six chiens restants traités par Zenrelia, une réponse
 249 humorale adéquate au jour 88 n'a pas été obtenue chez quatre chiens pour le vaccin
 250 contre le virus de la rage (RV) et chez un chien pour le vaccin contre le virus de la
 251 maladie de Carré (CDV). Le groupe témoin et le groupe de traitement par Zenrelia
 252 avaient chacun deux chiens qui n'avaient pas obtenu de réponse humorale adéquate
 253 au vaccin contre la parainfluenza canine (CPIV) au jour 88. Trois des quatre chiens qui
 254 n'ont pas obtenu de réponse humorale adéquate au jour 88 au vaccin contre le RV ont
 255 atteint un niveau de titre adéquat au jour 116 (28 jours après l'arrêt du traitement par
 256 Zenrelia). Le chien qui n'a pas obtenu de réponse humorale adéquate au jour 88 au
 257 vaccin contre le CDV n'a pas non plus obtenu de réponse adéquate au jour 88 au
 258 vaccin contre le RV.

259

260 **Efficacité chez l'animal cible :**

261 Contrôle de la dermatite atopique

262 Une étude de terrain en insu, contrôlée par placebo a été menée dans 25 cliniques
 263 vétérinaires aux États-Unis et au Canada, incluant 268 chiens appartenant à des clients
 264 (> 3,1 kg, > 12 mois) ayant reçu un diagnostic de dermatite atopique. Les chiens ont été
 265 répartis aléatoirement pour recevoir un traitement par Zenrelia une fois par jour à une
 266 dose de 0,6 à 0,8 mg/kg ou un placebo, selon un ratio de 2:1 respectivement. Les
 267 autres médicaments susceptibles d'affecter l'évaluation de l'efficacité n'étaient pas
 268 autorisés pendant l'étude. La réussite du traitement pour chaque chien était définie
 269 comme une réduction $\geq 50\%$ par rapport à la valeur de référence des scores de prurit
 270 évalués par le propriétaire sur l'échelle visuelle analogue de prurit (PVAS) ou une
 271 réduction $\geq 50\%$ par rapport à la valeur de référence des scores de lésion cutanée
 272 évalués par le vétérinaire sur l'indice d'étendue et de gravité de la dermatite atopique
 273 canine, version 4 (CADESI-4) au jour 28. Pour participer à l'étude, un chien doit avoir
 274 présenté au moins un prurit modéré (score PVAS $\geq 6,0$ sur 10) et au moins des lésions
 275 cutanées légères (score CADESI-4 ≥ 25 sur 180). La proportion de chiens dans le
 276 groupe traité par Zenrelia dont le traitement a affiché une réussite était plus importante
 277 et significativement différente par rapport au groupe placebo au jour 28 (voir le
 278 tableau 3 ci-dessous).

279

280 **Tableau 3.** Proportion estimée de chiens obtenant un traitement réussi ($\geq 50\%$ de
 281 réduction par rapport à la valeur de référence sur l'échelle PVAS ou le score CADESI-4)

Groupe de traitement	Proportion de réussite estimée*	Valeur p
Zenrelia (N = 172)	0,83	< 0,001
Placebo (N = 77)	0,31	

282 * Basé sur les moyennes des moindres carrés transformés par l'arrière

283 N = Nombre de chiens

284

285 Le groupe traité par Zenrelia présentait une proportion plus élevée de chiens avec une
 286 réduction $\geq 50\%$ par rapport à la valeur de référence des scores PVAS évalués par le
 287 propriétaire et des scores CADESI-4 évalués par le vétérinaire, comparativement au
 288 placebo, à tous les points temporels (Jours 14, 28, 56, 84 et 112).

289

290 Contrôle du prurit associé à la dermatite allergique

291 Une étude de terrain en insu, contrôlée par placebo a été menée dans 15 cliniques
292 vétérinaires aux États-Unis, incluant 306 chiens appartenant à des clients (> 3 kg,
293 > 12 mois) ayant reçu un diagnostic de dermatite allergique. Les chiens ont été répartis
294 aléatoirement pour recevoir un traitement par Zenrelia une fois par jour à une dose de
295 0,6 à 0,8 mg/kg ou un placebo, selon un ratio de 2:1 respectivement. Les autres
296 médicaments susceptibles d'affecter l'évaluation de l'efficacité n'étaient pas autorisés
297 pendant l'étude. La réussite du traitement pour chaque chien était définie comme une
298 réduction de $\geq 50\%$ par rapport à la valeur de référence des scores de prurit évalués
299 par le propriétaire sur l'échelle visuelle analogue de prurit (PVAS), au moins 5 des
300 7 premiers jours de traitement. Pour participer à l'étude, un chien doit avoir présenté au
301 moins un prurit modéré (score PVAS $\geq 6,0$ sur 10). La proportion de chiens dans le
302 groupe traité par Zenrelia ayant réussi le traitement était plus importante et
303 significativement différente par rapport au groupe placebo au jour 7 (voir le tableau 4 ci-
304 dessous).

305
306 **Tableau 4.** Proportion estimée de chiens obtenant un traitement réussi ($\geq 50\%$ de
307 réduction par rapport à la valeur de référence des scores PVAS sur au moins 70 % des
308 jours 1 à 7 (au moins 5 jours sur 7))

Groupe de traitement	Proportion de réussite estimée*	Valeur p
Zenrelia (N = 193)	0,25	0,006
Placebo (N = 91)	0,08	

309 * Basé sur les moyennes des moindres carrés transformés par l'arrière
310 N = Nombre de chiens

311
312 **RENSEIGNEMENTS SUR L'ENTREPOSAGE**

313 Conserver à une température ambiante entre 15 °C et 25 °C. Écarts autorisés entre
314 5 °C et 40 °C.

315
316 **PRÉSENTATION/TYPES D'EMBALLAGE**

317 Zenrelia est disponible en comprimés sécables en quatre teneurs : 4,8 mg par
318 comprimé, 6,4 mg par comprimé, 8,5 mg par comprimé et 15 mg par comprimé.
319 Chaque teneur est disponible en emballages-coques de 10 ou 30 comprimés et en
320 flacons de 90 comprimés. Tous les formats d'emballage ne peuvent pas être
321 commercialisés.

322
323 **FABRIQUÉ POUR**

324 **Elanco Canada Limited**
325 1919 Minnesota Court, Suite 401
326 Mississauga (Ontario) L5N 0C9
327 1 800 265-5475

328
329 **Date :** Septembre 2024

330

331 Zenrelia, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de
332 ses sociétés affiliées.
333 © 2024 Elanco ou ses sociétés affiliées
334
335 <Logo Elanco>