

PrZenrelia™
10 and 30 Count Cartons

Main Panel

Xⁱ mg

DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ
<Elanco logo>

PrZenrelia™

(ilunocitinib tablets/ comprimés d'ilunocitinib)

For Veterinary Use Only/
Pour usage vétérinaire seulement
Immunomodulator (Janus Kinase Inhibitor)/ Immunomodulateur (inhibiteur de
Janus Kinase)

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

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

WARNINGS: Keep out of reach of children. See insert for complete warnings.

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

Back Panel

Xⁱⁱ mg

PrZenrelia™

Each tablet contains Xⁱ mg of ilunocitinib.
Chaque comprimé contient Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib.

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

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

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

CAUTIONS: Zenrelia modulates the immune system. Dogs should complete their primary vaccination series at least 28 days before initiating Zenrelia treatment. Core booster vaccinations may be given without interruption of Zenrelia use. Dogs should be monitored for the development of infections and signs of neoplasia. See package insert for complete list of cautions.

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. Les chiens doivent avoir reçu leur série initiale de vaccinations au moins 28 jours avant le début du traitement par Zenrelia. Les rappels de vaccins essentiels peuvent être administrés sans interruption du traitement par Zenrelia. 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 Canada Limited
1919 Minnesota Court, Suite 401
Mississauga, Ontario L5N 0C9
1-800-265-5475

<Elanco logo>

Left Panel

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

Right Panel

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

<Elanco logo>

Bottom Panel

PrZenrelia™

91 **Top Panel**

92 Lot:

Xⁱⁱ mg | <Graphic of tablet> X^{iv}

94 Exp:

95

	ii	iii
4.8 mg	4,8 mg	DIN 02552051
6.4 mg	6,4 mg	DIN 02552086
8.5 mg	8,5 mg	DIN 02552094
15 mg	15 mg	DIN 02552108

^{iv} 10 or 30 tablets

PrZenrelia™
90 Count Bottle Labels

Main Panel

Xⁱ mg

DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ

PrZenrelia™

(ilunocitinib tablets/ comprimés d'ilunocitinib)

For Veterinary Use Only/

Pour usage vétérinaire seulement

<graphic of tablet> 90 tablets/ comprimés
Immunomodulator (Janus Kinase Inhibitor)/
Immunomodulateur (inhibiteur de Janus Kinase)

<Graphic of dog>

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

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

Left Panel

Lot :

Exp. :

Right Panel

Each tablet contains Xⁱⁱ mg ilunocitinib.

Chaque comprimé contient Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib.

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

DIRECTIONS FOR USE: Please see package insert for complete contraindications, cautions, and directions for use.

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 : Veuillez vous reporter à la notice du produit pour connaître les contre-indications, les précautions et le mode d'emploi intégraux.

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

47 Manufactured for/ Fabriqué pour :
48 Elanco Canada Limited
49 1919 Minnesota Court, Suite 401, Mississauga, Ontario L5N 0C9
50 1-800-265-5475
51

<Elanco logo>

	ii	iii
4.8 mg	4,8 mg	DIN 02552051
6.4 mg	6,4 mg	DIN 02552086
8.5 mg	8,5 mg	DIN 02552094
15 mg	15 mg	DIN 02552108

PrZenrelia™
90 Count Cartons

Main Panel

Xⁱ mg

DIN XXXXXXXXⁱⁱⁱ

<Elanco logo>

PrZenrelia™

(ilunocitinib tablets/ comprimés d'ilunocitinib)

For Veterinary Use Only/

Pour usage vétérinaire seulement

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

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

<Graphic of dog>

<Graphic of tablet> 90 tablets/ comprimés

WARNINGS: Keep out of reach of children. See insert for complete
warnings.

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

Back Panel

Xⁱⁱ mg

PrZenrelia™

Each tablet contains Xⁱ mg of ilunocitinib.

Chaque comprimé contient Xⁱⁱ mg d'ilunocitinib.

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

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

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.

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

<Elanco logo>

Left Panel

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

CAUTIONS: Zenrelia modulates the immune system. Dogs should complete their primary vaccination series at least 28 days before initiating Zenrelia treatment. Core booster vaccinations may be given without interruption of Zenrelia use. Dogs should be monitored for the development of infections and signs of neoplasia. See package insert for complete list of cautions.

<barcode>

Right Panel

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. Les chiens doivent avoir reçu leur série initiale de vaccinations au moins 28 jours avant le début du traitement par Zenrelia. Les rappels de vaccins essentiels peuvent être administrés sans interruption du traitement par Zenrelia. 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.

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

Bottom Panel

Lot :
Exp. :

89 **Top Panel**

90 Xⁱⁱ mg

91

92 **PrZenrelia™**

93 (ilunocitinib tablets/ comprimés d'ilunocitinib)

	ii	iii
4.8 mg	4,8 mg	DIN 02552051
6.4 mg	6,4 mg	DIN 02552086
8.5 mg	8,5 mg	DIN 02552094
15 mg	15 mg	DIN 02552108

PrZenrelia™
Blister Foils

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

	ii	iii
4.8 mg	4,8 mg	DIN 02552051
6.4 mg	6,4 mg	DIN 02552086
8.5 mg	8,5 mg	DIN 02552094
15 mg	15 mg	DIN 02552108

PrZenrelia™
Package Insert

PrZenrelia™
(ilunocitinib tablets)

DIN 02552051
DIN 02552086
DIN 02552094
DIN 02552108

For Veterinary Use Only
Immunomodulator (Janus Kinase Inhibitor)
For Oral Use in Dogs Only

DESCRIPTION

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

INDICATIONS

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

DIRECTIONS FOR USE

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

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			

CONTRAINDICATIONS

Zenrelia should not be administered to:

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

CAUTIONS

Zenrelia modulates the immune system. Dogs should complete their primary vaccination series at least 28 days before initiating Zenrelia treatment. Core booster vaccinations may be given without interruption of Zenrelia use.

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.

ADVERSE REACTIONS

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

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

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

76

77 **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%)

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

79 ¹ Includes VeDDRA terms: epiphora, eye disorder NOS, eye redness and periorbital edema80 ² Includes VeDDRA terms: pigmentation disorder, desquamation, skin textural change and skin disorder
81 NOS82 ³ Includes VeDDRA terms: pinna irritation and other ear disorder

83

84 In the atopic dermatitis field study, twelve Zenrelia-treated dogs withdrew from the study
85 early due to an adverse event, nine of which were considered likely related to Zenrelia

treatment. These adverse events included episodes of vomiting, leukopenia, neutropenia, worsening of pre-existing lymphocytosis, enlargement of a non-resolving histiocytoma, eyelid mass with bacterial blepharitis, otitis interna with vestibular disease, urinary tract infection, and upper respiratory infection. Five placebo dogs withdrew from the study early due to an adverse event (i.e., lethargy, worsening of pre-existing lymphocytosis, occurrence of nystagmus, skin infection, and teat infection).

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

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

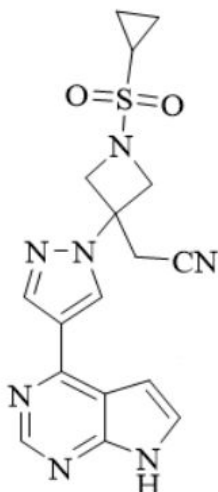
One Zenrelia-treated dog experienced vomiting, dyspnea, depression, fever, abdominal discomfort, and slightly worsened azotemia on Day 4. The dog had a pre-existing elevated creatinine level. Another Zenrelia-treated dog experienced vomiting, diarrhea, and lethargy starting on Day 1 and mild neutropenia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

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

SCIENTIFIC INFORMATION

Active Ingredient:

The active ingredient in Zenrelia tablets is ilunocitinib, a synthetic Janus Kinase (JAK) inhibitor of the pyrimidines class of JAK inhibitors. The chemical name is 2-[1-cyclopropylsulfonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-yl]azetid-3-yl]acetonitrile, with a molecular formula of $C_{17}H_{17}N_7O_2S$ and a molecular weight of 383.43 g/mol. The chemical structure of ilunocitinib is provided below:



Clinical Pharmacology:

Pharmacodynamics

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

Pharmacokinetics

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

Target Animal Safety:

Margin of Safety Study

Zenrelia was administered to 40 (8 dogs per group) healthy, 11 to 12-month-old, fed Beagle dogs, weighing between 5.5 kg and 12.4 kg. Tablets were administered once daily at 0X, 1X, 2X, 3X and 5X the maximum recommended dose of 0.8 mg/kg for 6 months. Control dogs were sham-dosed. Zenrelia-related clinical observations included a dose-dependent increase in the frequency and severity of interdigital furunculosis (cysts), with or without discharge on one or more paws, swollen and/or scabbing paws, and paw skin thickening and/or discoloration.

Zenrelia-related hemogram findings included a dose-dependent minimal to moderate decrease in hematocrit (HCT), hemoglobin (HGB), and red blood cell (RBC) count

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

Vaccine Interaction Studies

Primary Vaccinations:

The effect of ilunocitinib (Zenrelia) administration on vaccination with modified live virus (MLV) vaccines containing canine distemper virus (CDV), canine parvovirus (CPV), canine adenovirus-2 (CAV-2), and canine parainfluenza virus (CPiV), and inactivated rabies vaccine (RV), has been studied in 16 healthy, 10-month-old, vaccine naïve Beagle dogs (8 dogs per group; 5.8 kg to 15.4 kg) receiving 2.4 mg/kg (3X the maximum recommended label dose of 0.8 mg/kg) once daily for 89 days. Control dogs were placebo-dosed. Dogs were administered MLV vaccines on Days 28 and 60 and a killed RV vaccine on Day 60. The study's primary endpoint was achievement of predefined serum titer thresholds indicative of protective immunity on Day 88. Based on assessment of serological antibody titers, an adequate immune response to the canine core MLV CAV-2 and CPV vaccines was observed 28 days after completion of the primary vaccination series. Results were similar for CDV primary vaccination, except that 1 of 6 treated dogs did not attain a protective titre compared to 0 of 8 control dogs. Response to primary CPiV (non-core vaccine) vaccination demonstrated that 2 of 6 treated dogs were below the protective threshold compared to 2 of 8 control dogs. A delayed or reduced response to RV was observed with 4 of 6 treated dogs below the protective titer threshold compared to 0 of 8 control dogs. Illness in some treated dogs as a result of Zenrelia-induced immunosuppression confounded the interpretation of study results.

On Day 52, one dog administered Zenrelia was euthanized due to lethargy, depression, poor body condition, and weakness. Necropsy revealed findings consistent with a colonic intussusception potentially related to *Cystoisospora canis* infection, which was secondary to immune suppression. On Day 54, another dog administered Zenrelia was euthanized due to lethargy, depression, poor body condition, and weakness. Histopathology evaluation revealed marked necrotizing hepatitis and pancreatitis and evidence of systemic endotoxemia. Prominent intranuclear inclusion bodies were found in the liver and pancreas, consistent with infectious canine hepatitis. Polymerase chain

reaction and DNA sequencing confirmed the presence of canine adenovirus type 1 and 2 (CAV-1, CAV-2) DNA in the liver of both these euthanized animals.

Clinical signs observed in Zenrelia-treated dogs included poor body condition, pale mucous membranes, lethargy, diarrhea, vomiting, weight loss, decreased appetite, and depression likely due to *C. canis* infection secondary to Zenrelia-induced immunosuppression in seven of the eight dogs. No dogs in the control group were diagnosed with *C. canis*. One dog in the control group had diarrhea. Administration of Zenrelia was also associated with interdigital cysts, lameness, and thickening and crusting of the margins of the ears. Clinical pathology findings in Zenrelia-treated dogs included decreases in hematocrit, hemoglobin, and red blood cell counts with a corresponding increase in absolute reticulocyte count, and decreases in total serum protein, albumin and globulins. Immunophenotyping analysis indicated a decrease in total T lymphocytes, helper T lymphocytes, and cytotoxic T lymphocytes and an increase in B lymphocytes.

Booster Vaccinations:

The effect of ilunocitinib (Zenrelia) on response to booster vaccinations has been studied in 72 healthy, 10-month-old previously vaccinated Beagle dogs (24 dogs per group; 5.6 kg to 11.5 kg) receiving 1X or 3X the recommended label dose (0.6 – 0.8 mg/kg or 1.8 – 2.4 mg/kg, respectively) once daily for 56 days. Control dogs were placebo-dosed. Dogs were administered booster MLV vaccines (CAV-2, CDV, CPV) and inactivated RV vaccine on Day 28 with serum titers evaluated at Day 43 and 56. Zenrelia-treated dogs had clinically relevant and/or similar mean fold increases in titer compared to control dogs against all vaccines. No difference in booster vaccination response between control and 1X ilunocitinib treated groups was noted for CAV-2, CDV and CPV, based on similar mean fold titer increases (<1.5-2.0 fold difference between the groups). Mean fold titer increase had greater variation for RV, with the 1X ilunocitinib treated group having a greater response compared to the control. All dogs attained protective titers for all vaccines on Day 56, except for CDV. Two control dogs, three 1X treated dogs and five 3X treated dogs had titers below the protective threshold on Day 56. All of these dogs had protective titers on Day 43, except one control dog and one 3X treated dog.

Target Animal Efficacy:

Control of Atopic Dermatitis

A masked, placebo-controlled field study was conducted at 25 veterinary clinics in the United States and in Canada, enrolling 268 client-owned dogs (> 3.1 kg, > 12 months of age) diagnosed with atopic dermatitis. Dogs were randomized to once daily treatment with Zenrelia at 0.6 – 0.8 mg/kg or placebo, at a ratio of 2:1 respectively. Other medications that could affect the evaluation of efficacy were not allowed during the study. Treatment success for each dog was defined as a ≥ 50% reduction from baseline in owner-assessed pruritus scores on the Pruritus Visual Analog Scale (PVAS) or a ≥ 50% reduction from baseline in veterinarian-assessed skin lesion scores on the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index version 4 (CADESI-4) on Day 28. To be enrolled in the study, a dog must have had at least moderate pruritus (PVAS score ≥ 6.0

out of 10), and at least mild skin lesions (CADESI-4 score ≥ 25 out of 180). The proportion of dogs in the Zenrelia-treated group that were treatment successes was greater and significantly different compared to the placebo group on Day 28 (Table 3 below).

Table 3. Estimated proportion of dogs achieving treatment success ($\geq 50\%$ reduction 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	

* Based on back-transformed least squares means

N = Number of dogs

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

Control of Pruritus Associated with Allergic Dermatitis

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

Table 4. Estimated proportion of dogs achieving treatment success ($\geq 50\%$ reduction 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	

* Based on back-transformed least squares means

N = Number of dogs

STORAGE INFORMATION

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

PRESENTATION/PACKAGE TYPES

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

MANUFACTURED FOR

Elanco Canada Limited

1919 Minnesota Court, Suite 401

Mississauga, Ontario L5N 0C9

1-800-265-5475

Date: November 2025

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

© 2025 Elanco or its affiliates.

<Elanco Logo>

PrZenrelia™
Notice

PrZenrelia™
(comprimés d'ilunocitinib)

DIN 02552051
DIN 02552086
DIN 02552094
DIN 02552108

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

- Chiens de reproduction, chiennes gestantes ou allaitantes

PRÉCAUTIONS

Zenrelia module le système immunitaire. Les chiens doivent avoir reçu leur série initiale de vaccinations au moins 28 jours avant le début du traitement par Zenrelia. Les rappels de vaccins essentiels peuvent être administrés sans interruption du traitement par Zenrelia. Les chiens doivent être surveillés pour détecter l'apparition d'infections, car Zenrelia peut augmenter la sensibilité aux infections opportunistes, y compris la gale démodectique, la furonculose interdigitale, la coccidiose et la pneumonie, ou l'exacerbation d'infections sous-cliniques ou non compliquées (voir **Innocuité chez l'animal cible** et **Réactions indésirables**). Les infections actives doivent être résolues dans la mesure du possible avant de commencer le traitement par Zenrelia.

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

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

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

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

MISES EN GARDE

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

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

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

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

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 %)

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

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

² Comprend les termes VeDDRA : trouble de la pigmentation, desquamation, changement de la texture de la peau et trouble cutané NSA

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

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

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

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

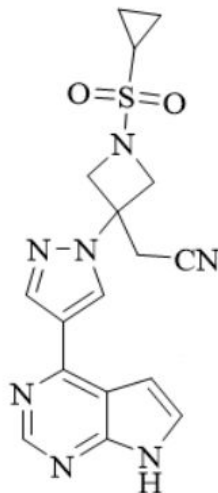
Un chien traité par Zenrelia a présenté des vomissements, une dyspnée, une dépression, de la fièvre, une gêne abdominale et une azotémie légèrement aggravée au jour 4. Le chien avait un taux de créatinine élevé préexistant. Un autre chien traité par Zenrelia a présenté des vomissements, de la diarrhée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

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

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Ingrédient actif :

L'ingrédient actif des comprimés de Zenrelia est l'ilunocitinib, un inhibiteur synthétique de Janus Kinase (JAK) de la classe des pyrimidines des inhibiteurs de JAK. Le nom chimique est 2-[1-cyclopropylsulfonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl]acétonitrile, avec une formule moléculaire de $C_{17}H_{17}N_7O_2S$ et un poids moléculaire de 383,43 g/mol. La structure chimique de l'ilunocitinib est fournie ci-dessous :



Pharmacologie clinique : Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

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

Innocuité chez l'animal cible :

Marge d'innocuité de l'étude

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

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

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

Études portant sur l'interaction des vaccins

Primovaccinations :

L'effet de l'administration de l'ilunocitinib (Zenrelia) sur la vaccination avec des vaccins à virus vivants atténués (MLV) contenant le virus de la maladie de Carré (CDV), le parvovirus canin (CPV), l'adénovirus canin de type 2 (CAV-2) et le virus de la parainfluenza canine (CPIV), ainsi que le vaccin antirabique inactivé (RV), a été étudié chez 16 chiens Beagle en bonne santé, âgés de 10 mois et jamais vaccinés auparavant (8 chiens par groupe; de 5,8 kg à 15,4 kg), ayant reçu 2,4 mg/kg (3 fois la dose maximale recommandée sur l'étiquette de 0,8 mg/kg) une fois par jour pendant 89 jours. Les chiens témoins ont reçu une dose de placebo. Les chiens ont reçu des vaccins MLV aux jours 28 et 60, ainsi qu'un vaccin antirabique inactivé au jour 60. Le critère principal de l'étude était l'atteinte de seuils prédéfinis de titres sériques indicatifs d'une immunité protectrice au jour 88. D'après l'évaluation des titres d'anticorps sérologiques, une réponse immunitaire adéquate aux vaccins MLV canins de base CAV-2 et CPV a été observée 28 jours après avoir complété la série de primovaccination. Les résultats étaient similaires pour la vaccination primaire contre le CDV, à l'exception d'un chien traité sur six qui n'a pas atteint un titre protecteur, comparativement à aucun des huit chiens du groupe témoin. La réponse à la primovaccination contre le CPIV (vaccin non principal) a démontré que 2 sur 6 chiens traités présentaient des titres inférieurs au seuil de protection comparativement à 2 des 8 chiens du groupe témoin. Une réponse tardive ou réduite au RV a été observée avec 4 des 6 chiens traités présentant des titres inférieurs au seuil de protection, comparativement à aucun des 8 chiens du groupe témoin. La maladie observée chez certains chiens traités, résultant de l'immunosuppression induite par Zenrelia, a compromis l'interprétation des résultats de l'étude.

Au jour 52, un chien ayant reçu du Zenrelia a été euthanasié en raison de la léthargie, de la dépression, du mauvais état corporel et de la faiblesse. La nécropsie a révélé des résultats compatibles avec une invagination colique potentiellement liée à l'infection par *Cystoisospora canis*, qui était secondaire à la suppression immunitaire. Au jour 54, un autre chien ayant reçu du Zenrelia a été euthanasié en raison de la léthargie, de la dépression, du mauvais état corporel et de la faiblesse. L'évaluation histopathologique a révélé une hépatite et une pancréatite nécrosantes marquées et des signes d'endotoxémie systémique. Des corps d'inclusion intranucléaires proéminents ont été trouvés dans le foie et le pancréas, correspondant à une hépatite canine infectieuse. L'amplification en chaîne par polymérase et le séquençage de l'ADN ont confirmé la présence d'ADN de l'adénovirus canin de type 1 et 2 (CAV-1, CAV-2) dans le foie de ces deux animaux euthanasiés.

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

Vaccins de rappel :

L'effet de l'ilunocitinib (Zenrelia) quant à la réponse aux vaccins de rappel a été étudié chez 72 chiens Beagle âgés de 10 mois, préalablement vaccinés, (24 chiens par groupe; de 5,6 kg à 11,5 kg) recevant 1 fois ou 3 fois la dose recommandée sur l'étiquette (0,6 à 0,8 mg/kg ou 1,8 à 2,4 mg/kg, respectivement) une fois par jour pendant 56 jours. Les chiens du groupe témoin ont reçu un placebo. Les chiens ont reçu des rappels de vaccins à virus vivant modifié (CAV-2, CDV, CPV) ainsi qu'un vaccin antirabique inactivé au jour 28. Les titres sériques ont été évalués aux jours 43 et 56. Les chiens traités par Zenrelia ont présenté des augmentations moyennes des titres, cliniquement pertinentes et/ou similaires à celles des chiens témoins, pour l'ensemble des vaccins administrés. Cette étude n'a pas révélé aucune différence dans la réponse aux vaccins de rappel entre le groupe témoin et les groupes traités avec 1 fois la dose d'ilunocitinib pour les vaccins CAV-2, CDV et CPV, sur la base d'augmentations moyennes similaires des titres (écart < à 1,5–2,0 fois entre les groupes). L'augmentation moyenne des titres présentait une variation plus importante pour le vaccin antirabique (RV), le groupe traité à la dose de 1X d'ilunocitinib affichant une réponse supérieure à celle du groupe témoin. Tous les chiens ont atteint des titres protecteurs pour l'ensemble des vaccins au jour 56, à l'exception du CDV. Deux chiens témoins, trois chiens traités à la dose de 1X et cinq chiens traités à la dose de 3X présentaient des titres inférieurs au seuil de protection au jour 56. Tous ces chiens avaient des titres protecteurs au jour 43, sauf un chien témoin et un chien traité à la dose de 3X.

Efficacité chez l'animal cible :

Contrôle de la dermatite atopique

Une étude de terrain en insu, contrôlée par placebo a été menée dans 25 cliniques vétérinaires aux États-Unis et au Canada, incluant 268 chiens appartenant à des clients (> 3,1 kg, > 12 mois) ayant reçu un diagnostic de dermatite atopique. Les chiens ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement par Zenrelia une fois par jour à une dose de 0,6 à 0,8 mg/kg ou un placebo, selon un ratio de 2:1 respectivement. Les

autres médicaments susceptibles d'affecter l'évaluation de l'efficacité n'étaient pas autorisés pendant l'étude. La réussite du traitement pour chaque chien était définie comme une réduction ≥ 50 % par rapport à la valeur de référence des scores de prurit évalués par le propriétaire sur l'échelle visuelle analogue de prurit (PVAS) ou une réduction ≥ 50 % par rapport à la valeur de référence des scores de lésion cutanée évalués par le vétérinaire sur l'indice d'étendue et de gravité de la dermatite atopique canine, version 4 (CADESI-4) au jour 28. Pour participer à l'étude, un chien doit avoir présenté au moins un prurit modéré (score PVAS $\geq 6,0$ sur 10) et au moins des lésions cutanées légères (score CADESI-4 ≥ 25 sur 180). La proportion de chiens dans le groupe traité par Zenrelia dont le traitement a affiché une réussite était plus importante et significativement différente par rapport au groupe placebo au jour 28 (voir le tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3. Proportion estimée de chiens obtenant un traitement réussi (≥ 50 % de 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	

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

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

Contrôle du prurit associé à la dermatite allergique

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

Tableau 4. Proportion estimée de chiens obtenant un traitement réussi (≥ 50 % de réduction par rapport à la valeur de référence des scores PVAS sur au moins 70 % des 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	

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

N = Nombre de chiens

RENSEIGNEMENTS SUR L'ENTREPOSAGE

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

PRÉSENTATION/TYPES D'EMBALLAGE

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

FABRIQUÉ POUR

Elanco Canada Limited

1919 Minnesota Court, Suite 401

Mississauga (Ontario) L5N 0C9

1 800 265-5475

Date : Novembre 2025

Zenrelia, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de ses sociétés affiliées.

© 2025 Elanco ou ses sociétés affiliées

<Logo Elanco>