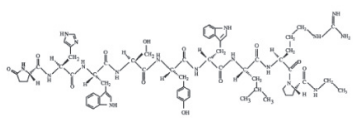
DIN 02526689

Pr Suprelorin® 4.7 mg Implant

(Deslorelin Implant) for Dogs
Veterinary Use Only

DESCRIPTION:
SUPRELORIN 4.7 mg Implant is a white to pale yellow cylindrical implant containing 4.7 mg deslorelin (as deslorelin acetate).

DESLORELIN:
i) Deslorelin chemical structure:



ii) Amino acid sequence: pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NHEt
iii) Molecular formula: $C_{64}H_{83}N_{17}O_{12} \cdot xCH_3COOH \cdot yH_2O$

INDICATIONS:
To temporarily suppress testosterone concentrations in healthy, entire (intact), sexually mature male dogs to cause infertility.

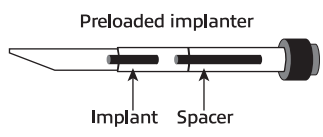
DOSAGE AND ADMINISTRATION:
One implant should be administered subcutaneously between the shoulder blades of the dog. Administer one implant only, irrespective of the size of the dog.

Testosterone suppression and infertility are not immediate. Testosterone concentrations can be monitored to aid in the determination of the period of infertility. Testosterone concentrations less than 1.4 nmol/L (0.4 ng/mL) are associated with infertility.

Do not use the product if the foil pouch is broken.

Disinfection of the implantation site should be undertaken prior to implantation to prevent infection. Select the implant site by locating the area of the back midway between the shoulder blades. Avoid injection of the implant into fat, as release of the active substance might be impaired in areas of low vascularization. If the hair is long, a small area may be clipped, if required.

1. Remove the Luer Lock cap from the implanter.
2. Attach the actuator to the implanter using the Luer Lock connection.
3. Lift the loose skin between the shoulder blades. Insert the entire length of the needle subcutaneously.
4. Fully depress the actuator plunger and, at the same time, slowly withdraw the needle.
5. Press the skin at the insertion site as the needle is withdrawn, and maintain pressure for 30 seconds.
6. Examine the syringe and needle to ascertain that the implant has not remained within the syringe or needle, and that the spacer is visible. It may be possible to palpate the implant *in situ*.



PLEASE NOTE: **DO NOT THROW THE ACTUATOR SYRINGE AWAY.** There is only 1 actuator syringe per box. It will be needed to administer the remaining implant.

CONTRAINDICATIONS:
Do not use in cryptorchid dogs.

CAUTIONS:
Although testosterone suppression is associated with infertility, the period of infertility associated with testosterone suppression varies depending on the individual dog. Infertility would be expected 6 to 9 weeks after implantation and persist for at least 156 days (See EFFICACY).

Dogs should reach puberty before treatment with SUPRELORIN 4.7 mg Implant is initiated. Delayed physeal closures, and non palpable testicles may be observed if SUPRELORIN 4.7 mg Implant is administered to pre-pubertal dogs.

Testosterone concentrations may increase in the first weeks after implantation before testosterone suppression occurs.

An increase in aggressive behaviour may be seen initially after SUPRELORIN 4.7 mg Implant is implanted and again when testosterone concentrations begin to increase as the efficacy of the implant is decreasing.

Dogs that mate may cause pregnancy. Treated dogs should be kept away from bitches in heat within the first 6 weeks after initial treatment.

Should a treated dog mate with a bitch after treatment, appropriate measures should be taken to rule out pregnancy.

The biocompatible implant does not require removal.

The ability of dogs to sire offspring following their return to normal plasma testosterone levels, after the administration of SUPRELORIN 4.7 mg Implant has not been investigated.

After implantation, signs associated with hormonal down-regulation can be observed, such as, decrease in testicle size, reduced activity, and weight gain. In very rare cases, a testicle may be able to ascend through the inguinal ring.

Data demonstrating the complete reversibility of clinical effects (reduced testicular size, reduced ejaculation volume, reduced sperm count and reduced libido) including fertility are limited.

If loss of the implant is suspected (e.g. by absence of reduction of scrotal circumference), this can be confirmed by observing no reduction in plasma testosterone levels after 6 weeks from the suspected date of loss. Testosterone concentration should decrease under correct implantation.

WARNINGS:
Pregnant women should not administer the product. A GnRH analogue has been shown to be fetotoxic in laboratory animals.

When administering the product, care should be taken to avoid accidental self-injection by ensuring that the animals are suitably restrained and the application needle is shielded until the moment of implantation. Wash hands after handling.

In case of accidental self-injection, seek medical attention immediately, with a view to having the implant removed. Show the product label to the physician.

Keep out of reach of children.

ADVERSE REACTIONS:
Although all adverse reactions are not reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. Adverse reactions are listed by body system in decreasing order of frequency, and have been reported very rarely (<1/10,000 treated animals):

Systemic disorders: polydipsia, anorexia, lethargy

Renal and urinary disorders: urinary incontinence, polyuria

Behavioural disorders: sexual disorders NOS, anxiety

Skin and appendages disorders: alopecia

Application site disorders: implant site swelling, implant site reaction NOS

Rarely (between 1-10/10,000 treated animals), lack of efficacy has been reported after the use of this product. In the majority of cases a lack of reduction of testicle size was reported and/or a bitch was mated.

In very rare cases (<1/10,000 treated animals), a transient behavioural change has been reported with development of aggression. Aggression has been noted towards other dogs, as well as towards humans.

In humans and animals, testosterone modulates seizure susceptibility. On very rare occasions transient occurrence of seizure has been reported after implantation. In some cases, the dog had displayed epileptic seizure prior to the implant administration or was diagnosed as suffering from epilepsy.

Moderate swelling at the implant site was observed for 14 days during safety/efficacy studies.

During the treatment period, rare clinical effects have been reported: hair coat disorders (e.g. hair loss, alopecia, hair modification), urinary incontinence. Signs associated with hormonal down-regulation can be observed, such as, decrease in testicle size, reduced activity, weight gain. In very rare cases, a testicle may be able to ascend the inguinal ring.

In very rare cases there has been transitory increased sexual interest, increased testicle size and testicular pain immediately after implantation. These signs resolved without treatment.

CLINICAL PHARMACOLOGY:
Pharmacodynamics: Deslorelin is a GnRH agonist, which acts by down regulating the GnRH receptors of the anterior pituitary, thus reducing the release of the gonadotrophins LH and FSH. FSH maintains early spermatogenesis, whilst LH promotes the release of testosterone. Testosterone is essential for the completion of spermatogenesis, which takes seven to 10 weeks in total. The clinical effects of deslorelin are varied, but in essence they involve the reduction of semen quality and quantity. More specifically, these effects include reduced semen volume, poor sperm count, increased rates of morphological defects in sperm and reduced motility, reduced libido and can also reduce testicular size. These effects are attributable to the sustained reduction, by deslorelin implant, of plasma testosterone levels to below the average lower normal limit seen in dogs.

Pharmacokinetics: Deslorelin, like the other GnRH analogues is a peptide hormone and, consequently, it will be largely broken down by digestive enzymes and acid hydrolysis following oral ingestion, and it has been shown that the potency of GnRH analogues is several orders of magnitude lower following oral administration than following parenteral injection. Although more stable than GnRH itself, GnRH analogues are rapidly absorbed and rapidly eliminated, predominantly by metabolism to inactive peptide fragments, following parenteral administration.

Six intact male beagle dogs aged 22 months were treated subcutaneously with one SUPRELORIN 4.7 mg Implant. The pharmacokinetics of deslorelin plasma concentrations were evaluated along with the pharmacodynamics effects over the 441 day study. The highest mean plasma concentration (Cmax at 21,787 ± 9,229 pg/mL) was observed 1 hour post implantation (Tmax) and rapidly decreased by 95% in the first 24 hours after implantation. From study day 2 post implantation, there was a slow but continuous decline in plasma deslorelin concentration in all dogs.

Deslorelin was non-quantifiable (<4 pg/mL) in 5/6 dogs starting between study day 196 and study day 414. The sixth dog had a deslorelin concentration of 4.28 pg/mL at the end of the study (day 441). Inter-individual variability in plasma deslorelin concentrations was high. The mean Area Under the $Curve_{inf}$ was 34,004 ± 11,149 pg/mL*day (coefficient of variation 33%) with a range of 22,632 to 50,566 pg/mL*day.

The pharmacodynamic parameter testosterone was evaluated in the pharmacokinetic study described above. Before treatment, the mean testosterone serum concentration was 6.6 ± 4.26 nmol/L. After administration there was an initial increase in mean testosterone concentrations to 21.1 ± 7.5 nmol/L, Testosterone then decreased from study day 8. From study day 28 to study day 168, mean values of testosterone ranged from 0.13 to 0.45 nmol/L. On study day 224, mean testosterone values increased to 5.2 ± 8.8 nmol/L. After study day 224, testosterone concentrations returned to baseline values until the end of the study. The dog with the shortest duration of detectable deslorelin concentrations did not have the shortest period of suppressed testosterone concentrations. The duration of effect does not appear to be directly related to the plasma deslorelin concentration.

EFFICACY:
Seventy-two (72) healthy adult male dogs with two descended testicles were enrolled in a 184 day randomized laboratory study conducted in China. There were 3 test article treated groups (<10 kg, 10–25 kg, >25 kg) and 3 control groups (<10 kg, 10–25 kg, >25 kg) with 20 dogs in each test article treated group and 4 dogs in each control group. On study day 0, each dog in the test article group was subcutaneously implanted with SUPRELORIN 4.7 mg Implant, whereas the control group dogs, received no treatment. From study day 0 until the end of the study, serum testosterone and scrotal circumferences were measured regularly. Semen was collected from each dog on study day -5 ± 1 day and then on study day 180. In addition, the safety of SUPRELORIN 4.7 mg Implant was assessed by complete blood counts and serum biochemistry on study days 0 and 184 and monitoring for adverse events during the study.

The primary study endpoint was the change in serum testosterone concentration and the secondary study endpoints were scrotal circumference, semen analysis and sexual behaviour. When serum testosterone is continuously suppressed reproductive function is inhibited.

Serum testosterone concentrations in all three groups of SUPRELORIN 4.7 mg Implant treated dogs was significantly increased 1 hour after implantation and remained increased until study day 14. By study day 28.5 mean serum testosterone concentrations had decreased to below 0.087 nmol/L (0.025 ng/mL) (the limit of detection). By study day 46, 68% of dogs had serum concentrations < 0.087 nmol/L (0.025 ng/mL). On study day 63, 95% of dogs had serum testosterone concentrations less than < 0.087 nmol/L (0.025 ng/mL).

Serum testosterone concentrations of less than < 0.087 nmol/L were maintained until the end of the study (184 days) in 56/60 treated dogs. The mean period of testosterone suppression below the limit of detection was 155.7 days in the 184 day study. There were statistically significant differences in testosterone concentrations over time in dogs in test article groups, but there was no statistical difference among the three test article treated groups. There were statistically significant differences in testosterone concentrations between SUPRELORIN 4.7 mg Implant treated groups and the control groups of dogs.

In test article treated groups, the scrotal circumference decreased significantly after treatment with SUPRELORIN 4.7 mg Implant, and remained decreased until the end of the study, with statistically significant changes in the scrotal circumference before and after implantation and compared to the control dogs. On study day -5 ± 1, semen was collected from 63% of dogs in test article treated groups, and from 50% of dogs in the control groups. At the end of the study, all dogs in the SUPRELORIN 4.7 mg Implant treated groups could no longer ejaculate. Semen was successfully collected from 33.3% (4/12) of dogs in control groups. The success of semen collection on study day 184 was significantly different between the treatment and control groups compared to study day -5 ± 1 when there was no significant difference between the groups. There was no significant difference within the control groups between study day -5 ± 1 and study day 184.

There was no statistically significant difference in the effect between large (>25 kg), medium (10–25 kg), and small (<10 kg) breed dogs when the SUPRELORIN 4.7 mg Implant was administered at the recommended dose of one subcutaneous implant per dog.

Deslorelin acetate implants (SUPRELORIN 4.7 mg Implant) caused implantation site reactions in 4/60 dogs (6.7%): two dogs had skin ulcerations, 1 dog had mild erythema and swelling and 1 dog had erythema. The adverse events resolved in all the dogs within 9 days. No other drug related adverse events were observed. The results of routine blood tests and biochemical examinations were not affected by SUPRELORIN 4.7 mg Implant.

SAFETY:
Thirty-two dogs: 16 intact males and 16 intact females, approximately 12 weeks old at first treatment, were randomized into four treatment groups with four animals per sex, per group. Group 1 (0x dose – Placebo, untreated); Group 2 (1x dose); Group 3 (3x dose); and Group 4 (5x dose). The test article and control article were administered on Day 0, again at approximately six months (Day 182) and finally at approximately 12 months (Day 364) after the first treatment. The test (SUPRELORIN 4.7 mg Implant) or control (saline) articles were injected or implanted subcutaneously between the shoulder blades.

Animals were observed twice daily from the acclimation period (Day -14) to the end of the in-life part of the study (Day 394). Clinical observations, food consumption, body weights, rectal body temperature, physical exams, neurological exams and injection site observations were performed over the course of the study. Radiographs (growth plate assessment) and DEXA scans (bone mineral density evaluation) were also performed. Specimens were collected throughout the study: blood for deslorelin analysis, testosterone for the male dogs, hematology and biochemical analyses, urine for urinalysis. Following euthanasia and necropsy, organ weights, bone marrow smears and histopathology were done.

Clinical adverse events observed included: hair loss, ocular discharge, umbilical hernia, scratching, excitedness, aggressiveness during handling, cherry eye, grand mal seizures, redness and scabbing of the skin, lumps under the injection sites, undescended testicles, diarrhea and blood at rectum.

Injection site observations included bleeding, redness, swelling occasional irritation and lumps near the injection site.

Undescended testicles were recorded for males treated with the test article and were correlated with testicular degeneration and epididymal atrophy. Undescended testicles in the males was an expected pharmacological effect of the test article.

Grand mal seizures were observed in one male and one female dog in the 5x group. The reason for the seizures was not determined.

There were no test article related effects in the physical or neurological examinations and no effects on body weight, food consumption, rectal temperature, heart rate or respiratory rate.

Treatment related changes in clinical pathology findings included increased hematocrit, hemoglobin and red blood cell counts in all treatment groups (1x, 3x and 5x) and alkaline phosphatase was increased in all treatment groups beginning on day 28 through day 392. Cholesterol was increased in the 3x and 5x treated dogs. These effects were considered non-toxicologically relevant. There was no test article related changes in the urinalysis parameters.

Bone mineral density was decreased at day 390 in males in the 5x group. A delay in the closure of the proximal physis of the humerus in all treatment groups and a delay in the closure of the distal physis of the femur in males at the 3x and 5x group was observed. These effects were considered to be test article related but non-adverse in this study.

Deslorelin acetate plasma levels in treated groups increased proportionally to dose from Day 181 through Day 189 and the level of deslorelin in the blood stayed near this concentration before a sharp decrease from Day 210 through Day 363. No accumulation of deslorelin from a previous implantation was observed.

Treatment-related changes in organ weights were limited to epididymides, testes, ovaries, adrenals, and kidneys. Changes in reproductive organ weights were a pharmacological effect of the test article. Adrenal weight was statistically higher than control in males in the 5x group and kidney weights in males was statistically lower than control at 1x, 3x and 5x. There were no associated histopathological or biochemical findings associated with the organ weight reductions.

Microscopic atrophy of the reproductive organs in the treated males included testicular degeneration, prostate and epididymal atrophy. Female reproductive organs were also atrophied. Cellulitis associated with the implant was observed. These findings were expected with the test article.

Subcutaneous administration of deslorelin acetate 4.7 mg administered to dogs at 1x, 3x and 5x dose was associated with treatment-related injection site reactions and expected atrophy of male and female reproductive organs.

STORAGE:
Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze. Do not use this veterinary medicinal product after the expiry date which is stated on the carton.

PRESENTATION:
Package sizes are 2 and 5. Not all pack sizes may be marketed.

Virbac AH, Inc., PO Box 162059, Fort Worth, Texas, United States 76161

Imported and distributed by Virbac Canada, Inc., 231 Shearson Crescent, Suite 209, Cambridge, ON, N1T 1J5. 1-800-338-3659

SUPRELORIN is a registered trademark of Virbac (Australia) Pty Ltd. © 2022 Virbac Corporation. All Rights Reserved.

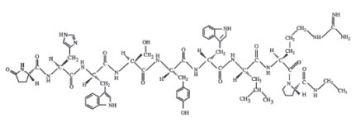
DIN 02526689

Pr Suprelorin® 4,7 mg Implant

(Implant de desloréline) pour chiens.
Pour usage vétérinaire seulement.

DESCRIPTION :
Le SUPRELORIN 4,7 mg Implant est un implant cylindrique de couleur jaune pâle à blanc qui contient 4,7 mg de desloréline (sous forme d'acétate de desloréline).

DESLORÉLINE :
i) Structure chimique de desloréline :



ii) Séquence d'acides aminés : pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NHEt
iii) Formule moléculaire : $C_{64}H_{83}N_{17}O_{12} \cdot xCH_3COOH \cdot yH_2O$

INDICATIONS :
Pour réduire temporairement les concentrations de testostérone afin de causer une infertilité chez les chiens mâles en santé, intacts et sexuellement matures.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :
Un implant doit être administré par voie sous-cutanée entre les omoplates du chien. Administrer un seul implant, quelle que soit la taille du chien.

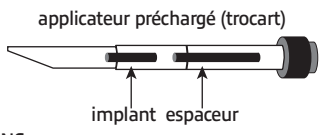
La suppression de la testostérone et l'infertilité ne sont pas immédiates. Les concentrations de testostérone peuvent être suivies pour aider à la détermination de la période d'infertilité. Des concentrations de testostérone inférieures à 1,4 nmol/L (0,4 ng/mL) sont associées à l'infertilité.

Ne pas utiliser le produit si le sachet en aluminium est endommagé.

Il convient de désinfecter le site d'implantation avant d'administrer l'implant afin d'éviter une infection. Choisir le site d'implantation en localisant la zone du dos à mi-chemin entre les omoplates. Éviter d'injecter l'implant dans la graisse, car la libération du principe actif pourrait être diminuée dans les zones mal vascularisées. Si les poils sont longs, il est possible de tondre une petite zone, au besoin.

1. Retirer le bouchon Luer Lock de l'applicateur.
2. Fixer la seringue sur l'applicateur préchargé trocart à l'aide de l'embout Luer Lock.
3. Soulever la peau lâche entre les omoplates. Insérer l'aiguille sous la peau sur toute sa longueur.
4. Enfoncer complètement le piston de la seringue tout en retirant lentement l'aiguille.
5. Appuyer sur la peau au site d'insertion pendant le retrait de l'aiguille et maintenir une pression pendant 30 secondes.
6. Examiner la seringue et l'aiguille pour vérifier que l'implant n'y est pas resté et que l'espaceur est visible. L'implant pourrait être palpable *in situ*

VEUILLEZ NOTER : **NE JETEZ PAS LA SERINGUE**. Il n'y a qu'une seringue par boîte. Elle sera nécessaire pour administrer l'implant restant.



CONTRE-INDICATIONS :
Ne pas utiliser chez les chiens cryptorchides.

PRÉCAUTIONS :
Bien que la suppression de la testostérone soit associée à l'infertilité, la période d'infertilité qui en résulte varie en fonction de chaque chien. La période d'infertilité devrait débuter six à neuf semaines après l'implantation et se poursuivre pendant au moins 156 jours (voir EFFICACITÉ).

Les chiens doivent avoir atteint la puberté avant le début du traitement avec le SUPRELORIN 4,7 mg Implant. Un retard de fermetures physaires et des testicules impalpables peuvent être observés si le SUPRELORIN 4,7 mg Implant est administré à des chiens pré-pubères.

Les concentrations de testostérone augmentent au cours des premières semaines suivant l'implantation, avant qu'une suppression de la testostérone ne se produise.

Une augmentation du comportement agressif peut être observé initialement après l'administration du SUPRELORIN 4,7 mg Implant, et de nouveau lorsque les concentrations de testostérone commencent à augmenter en raison d'une baisse progressive de l'efficacité de l'implant.

Les chiens qui s'accouplent peuvent entraîner une gestation. Les chiens traités devraient être tenus à l'écart des chiennes en chaleur au cours des six premières semaines suivant le traitement initial.

Si un chien s'accouple avec une chienne après le traitement, des mesures adéquates devraient être prises pour exclure une gestation.

L'implant étant biocompatible, il n'est pas nécessaire de le retirer.

La capacité des chiens à engendrer une progéniture suivant le retour à des concentrations plasmatiques normales de testostérone après l'administration du SUPRELORIN 4,7 mg Implant n'a pas été étudiée.

Après l'implantation, des signes associés à une régulation hormonale à la baisse peuvent être observés, telles qu'une diminution de la taille des testicules, une réduction de l'activité et une prise de poids. Dans de très rares cas, un testicule peut remonter dans l'anneau inguinal.

Les données démontrant la réversibilité complète des effets cliniques (diminution de la taille des testicules, du volume éjaculatoire, du nombre de spermatozoïdes et de la libido), y compris la fertilité, sont limitées.

Si la perte d'un implant est soupçonnée (par exemple, en l'absence d'une diminution de la circonférence du scrotum), il est possible de le confirmer en observant aucune diminution des concentrations plasmatiques de testostérone six semaines à compter de la date présumée de la perte de l'implant. La concentration de testostérone devrait diminuer à la suite d'une implantation adéquate.

MISES EN GARDE :
Les femmes enceintes ne doivent pas administrer ce produit. Un analogue de la GnRH s'est avéré fœtotoxique chez des animaux de laboratoire.

Lors de l'administration de ce produit, il faudra faire preuve de prudence pour éviter toute auto-injection accidentelle en s'assurant d'immobiliser convenablement les animaux et que l'aiguille d'application soit protégée jusqu'au moment de l'implantation. Se laver les mains après avoir manipulé le produit.

En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin afin de faire retirer l'implant. Montrer l'étiquette du produit au médecin.

Garder hors de la portée des enfants.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES :
Bien que toutes les réactions indésirables ne soient pas rapportées, les renseignements suivants sont basés sur des déclarations volontaires sur l'expérience avec le médicament suivant son approbation. Il est généralement reconnu que cela entraîne un taux de déclaration très faible. Les réactions indésirables rapportées ci-après représentent leur signalement, mais ne prouvent pas nécessairement une relation de causalité. Les réactions indésirables sont indiquées par systèmes, en ordre décroissant de fréquence, et ont été très rarement rapportées (<1/10 000 animaux traités) :
Troubles systémiques : polydipsie, anorexie, léthargie
Troubles rénaux et urinaires : incontinence urinaire, polyurie
Troubles comportementaux : troubles sexuels non spécifiés, anxiété
Affections de la peau et des appendices : alopécie
Troubles au point d'application : enflure au site d'implantation, réactions non spécifiées au site d'implantation

Dans de rares cas (entre 1-10/10 000 animaux traités), un manque d'efficacité a été rapporté après l'utilisation de ce produit. Dans la majorité des cas, une absence de réduction de la taille des testicules a été rapportée et/ou une chienne a été accouplée.

Dans de très rares cas (<1/10 000 animaux traités), un changement de comportement transitoire avec le développement d'une agressivité a été rapporté. L'agressivité se manifestait envers les autres chiens ainsi qu'envers les humains.

Chez les humains et les animaux, la testostérone module la susceptibilité aux crises épileptiques. Dans de très rares cas, des convulsions transitoires ont été rapportées après l'implantation. Dans certains cas, le chien avait subi des crises épileptiques ou reçu un diagnostic d'épilepsie avant l'administration de l'implant.

Un œdème modéré au site d'implantation a été observé pendant 14 jours au cours des études sur l'innocuité et l'efficacité.

Au cours de la période de traitement, de rares effets cliniques ont été rapportés : troubles du pelage (par exemple, perte de poils, alopécie, modification des poils) et incontinence urinaire. Des signes associés à une régulation hormonale à la baisse peuvent être observés, telles qu'une diminution de la taille des testicules, une réduction de l'activité et une prise de poids. Dans de très rares cas, un testicule peut remonter dans l'anneau inguinal.

Dans de très rares cas, une augmentation transitoire de l'intérêt sexuel a été observée ainsi qu'une augmentation de la taille des testicules et une douleur testiculaire immédiatement après l'implantation. Ces signes se sont résorbés sans traitement.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :
Pharmacodynamie :
La desloréline est un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) qui agit en diminuant l'activité des récepteurs de l'hypophyse antérieure, réduisant ainsi la libération des gonadotrophines LH et FSH. La FSH maintient la spermatogénèse précoce, alors que la LH stimule la libération de la testostérone. La testostérone est essentielle au processus de spermatogénèse, qui prend sept à 10 semaines au total. Les effets cliniques de la desloréline sont variés, mais en gros, le produit entraîne la réduction de la qualité et quantité du sperme.
Plus précisément, ces effets comprennent la réduction du volume de sperme, un faible nombre de spermatozoïdes, des taux accrus d'anomalies morphologiques des spermatozoïdes, une diminution de la motilité et de la libido, et réduisent également la taille des testicules. Ces effets sont attribuables à la diminution soutenue des concentrations plasmatiques de testostérone, par l'implant de desloréline, en dessous de la limite normale moyenne la plus basse observée chez les chiens.

Pharmacocinétique :
Comme les autres analogues de la GnRH, la desloréline est une hormone peptidique, ce qui fait en sorte qu'elle sera en grande partie décomposée par les enzymes digestives et l'hydrolyse acide après l'ingestion orale. Il a été démontré que la puissance des analogues de la GnRH diminue de plusieurs ordres de grandeur lorsqu'ils sont administrés par voie orale, comparativement à l'injection parentérale. Bien qu'ils soient plus stables que la GnRH elle-même, les analogues de la GnRH sont rapidement absorbés et éliminés, métabolisés principalement en fragments peptidiques inactifs après l'administration parentérale.

Six chiens beagle mâles intacts âgés de 22 mois ont reçu un implant sous-cutané de SUPRELORIN 4,7 mg Implant. La pharmacocinétique des concentrations plasmatiques de la desloréline, ainsi que les effets pharmacodynamiques, ont été évalués au cours de l'étude de 441 jours. La concentration plasmatique moyenne la plus élevée (Cmax à 21 787 ± 9 229 pg/mL) a été observée une heure après l'implantation (Tmax) et a rapidement diminué de 95 % au cours des 24 premières heures suivant l'implantation. À compter du jour d'étude 2 après l'implantation, il y a eu une baisse lente mais continue de la concentration plasmatique de la desloréline chez tous les chiens.

Entre le jour d'étude 196 et le jour d'étude 414, la desloréline était non quantifiable (inférieure à 4 pg/mL) chez cinq des six chiens. Le sixième chien avait une concentration de desloréline de 4,28 pg/mL à la fin de l'étude (jour 441).
La variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques de desloréline était élevée. L'aire moyenne sous la courbe $_{inf}$ était de 34 004 ± 11 149 pg/mL*jour (coefficient de variation de 33 %) se situant entre 22 632 et 50 566 pg/mL*jour.

Le paramètre pharmacodynamique testostérone a été évalué durant l'étude pharmacocinétique décrite ci-dessus. Avant le traitement, les concentrations sériques moyennes de testostérone étaient de 6,6 ± 4,26 nmol/L. À la suite de l'administration, il y a eu une augmentation initiale des concentrations moyennes de testostérone jusqu'à 21,1 ± 7,5 nmol/L. La testostérone a ensuite diminué à compter du jour d'étude 8. Entre les jours d'étude 28 et 168, les concentrations moyennes de testostérone se situaient entre 0,13 et 0,45 nmol/L. Au jour d'étude 224, les concentrations moyennes de testostérone ont augmenté à 5,2 ± 8,8 nmol/L. Après le jour 224 de l'étude, les concentrations de testostérone sont revenues aux valeurs initiales jusqu'à la fin de l'étude. Le chien avec la plus courte durée de concentrations décelables de desloréline n'a pas eu la période de suppression des concentrations de testostérone la plus courte. La durée de l'effet ne semble pas directement liée à la concentration plasmatique de la desloréline.

EFFICACITÉ :
Soixante-douze (72) chiens mâles adultes en bonne santé ayant deux testicules descendus ont été inscrits dans une étude en laboratoire randomisée de 184 jours menée en Chine. Il y avait 3 groupes traités avec l'article à l'essai (<10 kg, 10–25 kg, >25 kg) et 3 groupes témoins (<10 kg, 10–25 kg, >25 kg) avec 20 chiens dans chaque groupe traité avec l'article à l'essai et 4 chiens dans chaque groupe témoin. Au jour d'étude 0, chaque chien du groupe de l'article d'essai (groupe traité) a reçu un implant sous-cutané de SUPRELORIN 4,7 mg Implant, alors que les chiens du groupe témoin n'ont reçu aucun traitement. À partir du jour d'étude 0 jusqu'à la fin de l'étude, la testostérone sérique et les circonférences scrotales ont été mesurées régulièrement. Le sperme de chaque chien a été prélevé au jour d'étude -5 ± 1 puis au jour d'étude 180. De plus, l'innocuité du SUPRELORIN 4,7 mg Implant a été évaluée en effectuant une hématologie et une biochimie sérique lors des jours d'étude 0 et 184 et un suivi des réactions indésirables tout au long de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la modification de la concentration sérique de testostérone et les critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient la circonférence scrotale, l'analyse du sperme et le comportement sexuel. Lorsque la testostérone sérique est constamment supprimée, la fonction de reproduction est inhibée.

Les concentrations sériques de testostérone dans les trois groupes de chiens traités avec le SUPRELORIN 4,7 mg Implant ont significativement augmenté une heure après l'implantation et cette augmentation s'est maintenue jusqu'au jour 14 de l'étude. À partir du jour d'étude 28,5, les concentrations sériques moyennes de testostérone avaient diminué à moins de 0,087 nmol/L (0,025 ng/mL) (limite de détection). Au jour d'étude 46, 68 % des chiens présentaient des concentrations sériques inférieures à 0,087 nmol/L (0,025 ng/mL). Au jour d'étude 63, 95 % des chiens présentaient des concentrations sériques de testostérone inférieures à 0,087 nmol/L (0,025 ng/mL).

Des concentrations sériques de testostérone inférieures à 0,087 nmol/L ont été maintenues jusqu'à la fin de l'étude (184 jours) chez 56 des 60 chiens traités.
La durée moyenne de suppression de la testostérone sous la limite de détection était de 155,7 jours dans l'étude de 184 jours. On a constaté des différences statistiquement significatives dans les concentrations de testostérone au fil du temps chez les chiens des groupes traités, mais aucune différence statistique entre ces trois groupes. Des différences statistiquement significatives ont été notées dans les concentrations de testostérone entre les groupes traités avec le SUPRELORIN 4,7 mg Implant et les groupes témoins de chiens.

Dans les groupes traités, la circonférence scrotale a diminué de manière significative après l'administration du SUPRELORIN 4,7 mg Implant et est restée basse jusqu'à la fin de l'étude, avec des changements statistiquement significatifs de la circonférence scrotale avant et après l'implantation, comparativement aux chiens des groupes témoins. Au jour d'étude -5 ± 1, du sperme a été collecté chez 63 % des chiens des groupes traités et chez 50 % des chiens des groupes témoins. À la fin de l'étude, tous les chiens des groupes traités avec le SUPRELORIN 4,7 mg Implant ne pouvaient plus éjaculer. Le sperme a été prélevé avec succès chez 33,3 % (4/12) des chiens associés aux groupes témoins. Le succès de la récolte de sperme au jour d'étude 184 était significativement différent entre les groupes traités et les groupes témoins par rapport au jour d'étude -5 ± 1, où aucune différence significative entre les groupes n'avait été observée. Il n'y avait pas de différence significative au sein des groupes témoins entre les jours d'étude -5 ± 1 et 184.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'effet entre les chiens de grandes (plus de 25 kg), moyennes (10 à 25 kg) et petites (moins de 10 kg) races lorsque le SUPRELORIN 4,7 mg Implant a été administré selon la dose recommandée d'un implant sous-cutané par chien.

Les implants d'acétate de desloréline (SUPRELORIN 4,7 mg Implant) ont provoqué des réactions au site d'implantation chez 4 sur 60 chiens (6,7 %) : deux chiens présentaient des ulcérations cutanées, un chien présentait un érythème et gonflement léger et un chien présentait un érythème. Les réactions indésirables se sont estompées chez tous les chiens en 9 jours. Aucune autre réaction indésirable liée au médicament n'a été observée. Les résultats des tests sanguins de routine et des examens biochimiques n'ont pas été influencés par l'administration du SUPRELORIN 4,7 mg Implant.

INNOCUITÉ :
Trente-deux chiens : 16 mâles et 16 femelles intacts, âgés d'environ 12 semaines lors du premier traitement, ont été randomisés en quatre groupes de traitement avec quatre animaux de chaque sexe, par groupe. Groupe 1 (0x la dose – placebo, non traité); Groupe 2 (1x la dose); Groupe 3 (3x la dose) et Groupe 4 (5x la dose). L'article à l'essai et l'article de contrôle ont été administrés au jour 0, de nouveau à environ 6 mois (jour 182) et enfin à environ 12 mois (jour 364) après le premier traitement. L'article à l'essai (SUPRELORIN 4,7 mg Implant) et l'article de contrôle (solution saline) ont été injectés ou implantés sous la peau entre les omoplates.

Les animaux ont été observés deux fois par jour à partir de la période d'acclimatation (jour -14 de l'étude) jusqu'à la fin de l'étude (jour 394). Des observations cliniques, le suivi de la consommation alimentaire, la mesure du poids corporel, la prise de la température corporelle rectale, des examens physiques, des examens neurologiques et des observations du site d'injection ont été effectués au cours de l'étude. Des radiographies (évaluation de la plaque de croissance épiphysaire) et des scans DEXA (évaluation de la densité minérale osseuse) ont également été effectués. Des échantillons ont été prélevés tout au long de l'étude : du sang pour l'analyse de la desloréline, l'analyse de la testostérone pour les chiens mâles et les analyses hématologiques et biochimiques, et de l'urine pour les analyses de l'urine. Après l'euthanasie et la nécropsie, le poids des organes, des frottis de moelle osseuse et une histopathologie ont été effectués.

Les réactions indésirables cliniques observés comprenaient : perte de poils, écoulement oculaire, hernie ombilicale, démangeaisons, excitation, agressivité lors de la manipulation, prolapsus de la glande de la membrane nictitante, crises grand mal, rougeurs et croûtes de la peau, bosses sous les sites d'injection, testicules non descendus, diarrhée et sang au niveau du rectum.

Les observations au site d'injection comprenaient des saignements, des rougeurs, des gonflements, des irritations occasionnelles et des bosses près du site d'injection.

Les testicules non descendus ont été notés pour les mâles traités avec l'article à l'essai et étaient corrélés avec la dégénérescence testiculaire et l'atrophie épididymaire. Les testicules non descendus chez les mâles étaient un effet pharmacologique attendu de l'article à l'essai.

Des crises grand mal ont été observées chez un chien et une chienne du groupe 5x. La cause des crises n'a pas été déterminée.

Aucun effet lié à l'article à l'essai n'a été observé lors des examens physiques ou neurologiques, ni aucun effet sur le poids corporel, la consommation alimentaire, la température rectale, la fréquence cardiaque ou la fréquence respiratoire.

Les changements reliés au traitement et observés dans les résultats de pathologie clinique comprenaient une augmentation de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du nombre de globules rouges dans tous les groupes traités (1x, 3x et 5x) et la phosphatase alcaline a augmentée du 28e au 392e jour dans tous les groupes traités. Une augmentation du cholestérol a été observée chez les chiens des groupes traités 3x et 5x. Ces effets ont été considérés comme non pertinents sur le plan toxicologique. Aucun changement lié à l'article à l'essai n'a été observé dans les paramètres d'analyse d'urine.

La densité minérale osseuse était diminuée au jour 390 chez les mâles du groupe 5x. Dans tous les groupes traités, un retard dans la fermeture de la physe proximale de l'humérus a été constaté tandis qu'un retard dans la fermeture de la physe distale du fémur a été constaté chez les mâles des groupes 3x et 5x. Dans cette étude, ces effets ont été considérés comme étant liés à l'article à l'essai, mais non comme réactions indésirables.

Les concentrations plasmatiques d'acétate de desloréline des groupes traités ont augmenté proportionnellement à la dose à partir du jour 181 jusqu'au jour 189 et cette concentration de desloréline dans le sang s'est maintenue jusqu'à ce qu'une forte diminution ait été observée à partir du jour 210 jusqu'au jour 363. Aucune accumulation de desloréline provenant d'une implantation précédente n'a été observée.

Les organes dont le poids a changé suite au traitement se sont limités aux épididymes, aux testicules, aux ovaires, aux glandes surrénales et aux reins. Les changements de poids des organes reproducteurs étaient un effet pharmacologique de l'article à l'essai. Le poids des glandes surrénales était statistiquement plus élevé que celui des témoins chez les mâles du groupe 5x et le poids des reins chez les mâles était statistiquement inférieur à celui des témoins pour 1x, 3x et 5x. Aucun résultat biochimique ou histopathologique associé n'a été établi en lien avec la réduction du poids des organes.

L'atrophie microscopique des organes reproducteurs chez les mâles traités comprenait une dégénérescence testiculaire et une atrophie de la prostate et de l'épididyme. Les organes reproducteurs chez les femelles étaient également atrophiés. Une cellulite associée à l'implant a été observée. Ces résultats étaient prévus dans le cadre du traitement avec l'article à l'essai.

L'administration de doses sous-cutanées 1x, 3x et 5x de 4,7 mg d'acétate de desloréline à des chiens a été associée à des réactions au site d'injection liées au traitement et à une atrophie attendue des organes reproducteurs mâles et femelles.

ENTREPOSAGE :
Entreposer au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas utiliser le médicament vétérinaire après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.

PRÉSENTATION :
Les emballages contiennent 2 ou 5 implants. Il est possible que tous les formats d'emballage ne soient commercialisés.

Virbac AH, Inc., C.P. 162059, Fort Worth, Texas, États-Unis, 76161
Importé et distribué par Virbac Canada, Inc., 231, Shearson Crescent, bureau 209, Cambridge (Ontario) N1T 1J5. 1-800-338-3659

SUPRELORIN est une marque déposée de Virbac (Australie) Pty Ltd. © Virbac Corporation, 2022. Tous droits réservés.

84297101
44406