

Pr FELIMAZOLE[®]

Methimazole tablets for cats For veterinary use only

DIN 02411512
DIN 02332655
DIN 02332663

Description: Methimazole is a thioureyene antithyroid drug, which inhibits the synthesis of thyroid hormones. Methimazole (1-methylimidazole-2-thiol) is a white, crystalline substance that is freely soluble in water.

Indication: For the management of hyperthyroidism in cats.

Dosage and Administration: The starting dose of Felimazole tablets is 2.5 mg administered orally every 12 hours. Following 3 weeks of treatment, the dose should be titrated based on total T4 (TT4) concentrations; the usual goal is to have TT4 within the normal range as well as a good clinical response. Dose adjustments should be made in 1.25 mg or 2.5 mg increments. The maximum total dosage is 15 mg per day divided, not to exceed 10 mg as a single administration. Hematology, biochemistry, and TT4 should be evaluated prior to initiating treatment and monitored after 3 weeks and 6 weeks of treatment. Thereafter, bloodwork should be monitored every 3 months and the dose adjusted as necessary. Cats receiving doses greater than 10 mg per day should be monitored more frequently.

Contraindications:

Do not use in cats with hypersensitivity to methimazole, carbimazole or the excipient, polyethylene glycol.

Do not use in cats with primary liver disease or renal failure.

Do not use in cats with autoimmune disease.

Do not use in cats with hematological disorders (such as anemia, neutropenia, lymphopenia, or thrombocytopenia) or coagulopathies.

Do not use in breeding, pregnant or lactating cats. Laboratory studies in rats and mice have shown evidence of teratogenic and embryotoxic effects of methimazole.

Caution: Use of Felimazole in cats with renal dysfunction should be carefully evaluated. Reversal of hyperthyroidism may be associated with decreased glomerular filtration rate and a decline in renal function, unmasking the presence of underlying renal disease.

Due to potentially serious adverse reactions such as hepatopathy, immune-mediated anemia, thrombocytopenia, and agranulocytosis, cats on methimazole therapy should be monitored closely for any sign of illness including fever, lymphadenopathy or signs of anemia. If a cat becomes ill while on Felimazole tablets, the drug should be stopped and appropriate hematological and biochemical testing should be done.

Some hyperthyroid cats with concurrent diabetes mellitus treated with methimazole have decreases in their insulin requirements. It is recommended that the dose of insulin be reduced. Blood glucose, serum fructosamine, thyroid hormone concentrations and clinical signs of hypoglycemia should be closely monitored since the clinical course of the diabetes mellitus may be unpredictable.

The disposition of other drugs may change as hyperthyroid cats become euthyroid. The use of concomitant medications has not been fully evaluated in cats treated with methimazole.

Methimazole does not address the underlying cause of feline hyperthyroidism.

Warnings: Not for use in humans. Keep out of reach of children. For use in cats only.

Wash hands with soap and water after administration to avoid exposure to drug.

Do not break or crush tablets.

Methimazole is a human teratogen and crosses the placenta concentrating in the foetal thyroid gland.

There is also a high rate of transfer into breast milk. Pregnant women or women who may become pregnant, and nursing mothers should wear gloves when handling tablets, litter or bodily fluids of treated cats.

Adverse Reactions: 113 cats were treated in Phase 1 of a 10 centre, open label, 42 day study in the US.

101 cats continued into Phase 2 and were treated for a mean of 302 days with a range of 48 to 565 days. During the study the following adverse events, mostly mild and transient, were observed:

Clinical observations	Phase 1: Up to 42 days N=113		Phase 2: After 42 days N=101	
	Number of cats	% of cats	Number of cats	% of cats
Lethargy/depression	31	27.4	26	25.7
Change in food consumption: Decreased	24	21.2	15	14.9
Vomiting	24	21.2	6	5.9
Change in food consumption: Increased	17	15.0	4	4.0
Diarrhea/loose stool	15	13.3	18	17.8
Skin lesions ¹	14	12.4	12	11.9
Change in food consumption: Anorexia	13	11.5	15	14.9
Hyperactive/agitated/restless	12	10.6	10	9.9
Abnormal vocalization	11	9.7	4	4.0
Weight loss	6	5.3	15	14.9
Weakness	0	0.0	11	10.9

¹Included: erythema, excoriation, lesions, abrasions, welts.

Hematology and Clinical Chemistry Changes: Over the course of the study, there was a decreasing trend in the mean counts of red blood cells, lymphocytes, neutrophils and monocytes; however, means remained within or near the normal limits. Ten cats had clinically significant increases of BUN and creatinine concurrently. Five other cats had clinically significant increases of BUN and a further five cats had clinically significant increases of creatinine. The mean ALT was increased above the reference range in the first 2 quarters of Phase 2 but was within the normal range at the following 2 visits. At the end of Phase 1, three cats had increased antinuclear antibody (ANA) titers, with fifteen cats having increased ANA titers at one or more points by the end of the study; the significance of this was not determined.

Early Withdrawals and Deaths: In Phase 1 of the study, three cats were withdrawn early; one because of the unmasking of latent renal disease and two due to the development of skin lesions. Eighteen cats died or were euthanized during Phase 2, four of which may have been related to Felimazole unmasking or accelerating chronic renal failure. Twelve cats developed neoplastic conditions unrelated to Felimazole treatment and four of the cats had concurrent hypertrophic cardiomyopathy.

Foreign Market Experience: The following events were reported voluntarily during post-approval use of Felimazole tablets in foreign markets: facial pruritus, self-induced excoriations of the head and neck, generalized lymphadenopathy, thrombocytopenia, anemia, hematemesis, epistaxis, bleeding diathesis and elevation of serum liver enzymes and bilirubin.

If overdose occurs, stop treatment and give symptomatic and supportive care.

Clinical Pharmacology: Methimazole is an antithyroid drug that acts by blocking the biosynthesis of thyroid hormone *in vivo*. The primary action is to inhibit binding of iodide to the enzyme thyroid peroxidase, thereby preventing the catalyzed iodination of thyroglobulin and T3 and T4 synthesis.

Felimazole tablets are well absorbed following oral administration. Maximum plasma concentrations are achieved within 1 - 1½ hours after dosing and methimazole is rapidly eliminated from the blood (T½ is approximately 3 hours).

Administration of Felimazole tablets in a fasted state enhances absorption.

Safety and Efficacy Study Information:

Effectiveness: In Phase 1 of a US effectiveness field study with 113 cats, the product was considered effective if both the TT4 concentration was \leq 51.5 nmol/L and the Investigator's clinical assessment documented clinical improvement. Of the 111 evaluable cases, 73 (64.9%) were considered treatment successes. The decrease in TT4 concentration was significant from the pre-enrolment visit to the Day 42 visit. A TT4 of \leq 51.5 nmol/L occurred in 69.1% and 64.1% of cats on Day 21 and Day 42, respectively. Investigators assessed 96.4% and 89.5% of cats as clinically improved on Days 21 and 42, respectively. 101 cats continued into Phase 2; effectiveness was based on a combination of Investigator's clinical assessment, maintenance of TT4 concentrations at or near the laboratory reference range of 10.3-51.5 nmol/L and the presence or absence of adverse reactions. Mean TT4 concentrations were within or near the laboratory reference range during the first four quarterly visits. At the first quarterly visit, Investigators categorized 80.9% of cats as stable or improved relative to their baseline assessment. By the fourth quarterly visit, 75.8% were deemed to be stable or improved. The average maintenance dose required in Phase 2 was 2.5 mg twice daily, with a minimum of 2.5 mg per cat and a maximum of 15 mg per cat on a daily basis.

Animal Safety: In a 12-week safety study, healthy young cats were dosed with 0, 10, 20, and 30 mg Felimazole tablets per day, divided into two doses. Cats in all treated groups experienced anorexia, vomiting, loose stool and lethargy. Cats in the 20 and 30 mg/day groups also had facial excoriations, pruritus, and lymphadenopathy. The following hematological changes were seen: neutropenia, lymphopenia, anemia, and thrombocytopenia. The following biochemical changes were seen: increased globulin, increased magnesium, increased blood urea nitrogen, increased creatinine and decreased phosphorus. There was a dose-dependent occurrence of antinuclear antibodies.

Most of the clinical pathology changes were mild in nature.

Gross necropsy findings in all treated groups included hepatomegaly, thymus atrophy and thyroid hyperplasia and darkening. Some treated males had delayed maturation of the testes.

The 30 mg/day dose was poorly tolerated and resulted in the clinical deterioration and euthanasia of four of the six cats in that group. Two of the cats showed signs of anemia, thrombocytopenia and severe clinical deterioration. One had been on the drug for 34 days, the other for 9 weeks. The drug was discontinued in a third cat treated with 30 mg/day while it received supportive care. It was euthanized on day 55 after becoming anorexic. This cat had anemia (HCT 21.6%) and red blood cell agglutination. Necropsy showed inflammation of the muscular layer of the stomach and a small erosion in the stomach. A fourth cat treated with 30 mg/day was euthanized after several days of anorexia when the decision was made to discontinue dosing in this group. All 30 mg/day cats that died had generalized lymphadenopathy. Necropsies revealed reactive lymph nodes and varying degrees of inflammation throughout the body. The remaining two cats in the 30 mg/day group were taken off Felimazole tablets at week 9 and fully recovered.

Storage: Store between 15°C and 25°C. Keep the container tightly closed in order to protect from moisture.

Methimazole is known to be sensitive to light. Protect the tablets from light if removed from the original container and not used immediately.

Presentation:

Felimazole 1.25 mg Tablets, code 435642

Felimazole 2.5 mg Tablets, code 992789

Felimazole 5 mg Tablets, code 992790

Each bottle contains a total of 100 tablets.

Dechra Ltd., Snaygill Industrial Estate, Keighley Road, Skipton, North Yorkshire, BD23 2RW, United Kingdom
Imported and distributed by: Dechra Veterinary Products Inc., 1 Holiday Avenue, East Tower, Suite 345,
Pointe-Claire, Quebec, Canada, H9R 5N3

Felimazole is a registered trademark of Dechra Ltd.

Graves TK, Taboada J (2007) The hyperthyroid cat with diabetes. *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2007*, pp 364-5

F1067

Dechra

Pr FELIMAZOLE^{MD}

Comprimés de méthimazole pour chats Pour usage vétérinaire seulement

DIN 02411512
DIN 02332655
DIN 02332663

Description : Le méthimazole est un médicament antithyroïdien de la famille des thioureyliques qui inhibe la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le méthimazole (1-méthylimidazole-2-thiol) est une substance blanche, cristalline, soluble dans l'eau.

Indication : Pour contrôler l'hyperthyroïdie chez les chats.

Posologie et Mode d'Administration : La dose initiale des comprimés Felimazole est de 2,5 mg administrée oralement aux 12 heures. Après 3 semaines de traitement, la dose devrait être ajustée en fonction du taux de T4 totale (TT4); le but habituellement visé est d'obtenir un taux de TT4 à l'intérieur des valeurs de références normales ainsi qu'une bonne réponse clinique. Les ajustements de dose devraient se faire en l'augmentant par paliers de 1,25 mg ou 2,5 mg. La dose totale maximale est de 15 mg par jour, divisée de façon à ne pas dépasser 10 mg par administration. Des analyses hématologiques, biochimiques et une mesure de la TT4 devraient être faites avant d'initier le traitement et répétées après 3 et 6 semaines de traitement. Par la suite, des analyses sanguines devraient être effectuées à tous les 3 mois et la dose devrait être ajustée si nécessaire. Les chats recevant des doses de plus de 10 mg par jour devraient faire l'objet d'un suivi plus fréquent.

Contre-indications :

Ne pas utiliser chez les chats hypersensibles au méthimazole, au carbimazole ou à l'excipient polyéthylène glycol.

Ne pas utiliser chez les chats souffrant d'une maladie hépatique primaire ou d'insuffisance rénale.

Ne pas utiliser chez les chats atteints d'une maladie auto-immune.

Ne pas utiliser chez les chats ayant des troubles hématologiques (tel qu'anémie, neutropénie, lymphopénie ou thrombocytopenie) ou une coagulopathie.

Ne pas utiliser chez les chattes gestantes ou allaitantes ni chez les reproducteurs. Des études en laboratoire sur les rats et les souris ont fait la preuve d'effets tératogènes et embryotoxiques pour le méthimazole.

Précautions : L'utilisation du Felimazole chez les chats présentant une dysfonction rénale devrait être évaluée avec attention. Le retour à l'euthyroïdisme pourrait être associé à une baisse du taux de filtration glomérulaire et un déclin de la fonction rénale, ce qui pourrait mettre en évidence une maladie rénale sous-jacente.

Puisque qu'il y a un risque de réactions indésirables potentiellement sérieuses, telles qu'une hépatopathie, une anémie à médiation immunitaire, une thrombocytopenie ou une agranulocytose, les chats recevant du méthimazole devraient faire l'objet d'un suivi attentif des signes de maladie comme de la fièvre, une lymphadénopathie ou des signes d'anémie. Si un chat devient malade lors du traitement par le Felimazole, l'administration du médicament devrait être cessée et des tests hématologiques et biochimiques appropriés devraient être effectués. Certains chats hyperthyroïdiens ayant un diabète mellitus concomitant et traités par le méthimazole ont des besoins moins élevés en insuline. Il est recommandé de réduire la dose d'insuline. Le glucose sanguin, la fructosamine sérique, les concentrations d'hormone thyroïdienne et les signes cliniques d'hypoglycémie devraient être suivis de près car l'évolution du diabète mellitus peut être difficile à prédire.

La disposition des autres médicaments pourrait être modifiée lorsqu'un chat hyperthyroïdien devient euthyroïdien. L'utilisation concomitante de d'autres médicaments n'a pas été bien évaluée chez les chats traités par le méthimazole.

Le méthimazole ne résout pas la cause sous-jacente de l'hyperthyroïdisme.

Mise en Garde : Ne pas utiliser chez l'humain. Garder hors de la portée des enfants. Pour usage vétérinaire seulement.

Se laver les mains avec de l'eau et du savon après administration pour éviter l'exposition au médicament.

Ne pas couper ou écraser les comprimés.

Le méthimazole est un tératogène humain et il traverse la barrière placentaire pour se concentrer dans la glande thyroïde du fœtus. Il a aussi un taux élevé de transfert dans le lait maternel. Les femmes enceintes ou les femmes qui pourraient le devenir, ainsi que les mères allaitantes devraient mettre des gants lorsqu'elles manipulent les comprimés, la litière ou les fluides corporels d'un chat sous traitement.

Réactions indésirables : 113 chats ont été traités dans la Phase 1 d'une étude multi-centrique (10 centres) américaine de 42 jours. 101 chats ont continué dans la Phase 2 de l'étude et ont été traités pour une durée moyenne de 302 jours, soit entre 48 et 565 jours. Pendant les deux phases de l'étude américaine sur le terrain, les réactions indésirables suivantes, pour la plupart légères et transitoires, ont été observées :

Observations cliniques	Phase 1 : Jusqu'à 42 jours N=113		Phase 2 : Après 42 jours N=101	
	Nombre de chats	% de chats	Nombre de chats	% de chats
Léthargie/dépression	31	27,4	26	25,7
Diminution de prise alimentaire	24	21,2	15	14,9
Vomissement	24	21,2	6	5,9
Augmentation de prise alimentaire	17	15,0	4	4,0
Diarrhée/selles molles	15	13,3	18	17,8
Lésions cutanées ¹	14	12,4	12	11,9
Anorexie	13	11,5	15	14,9
Hyperactivité/agitation	12	10,6	10	9,9
Vocalisation anormale	11	9,7	4	4,0
Perte de poids	6	5,3	15	14,9
Faiblesse	0	0,0	11	10,9

¹Incluent : érythème, excoriation, lésions, abrasions, papules.

Changements Hématologiques et Biochimiques : Durant l'étude, les comptes moyens d'érythrocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de monocytes avaient tendance à diminuer, tout en restant à l'intérieur ou près des valeurs de référence normales. Dix chats ont présenté une augmentation concomitante et significative des taux d'urée et de créatinine. Cinq chats ont présenté une augmentation significative du taux d'urée et cinq autres chats du taux de créatinine. La valeur moyenne d'alanine aminotransférase (ALT) était au dessus de la limite supérieure normale lors des deux premiers trimestres de la Phase 2 mais elle est ensuite descendue à l'intérieur des valeurs de référence normales lors des deux visites suivantes. À la fin de la Phase 1, trois chats présentaient un titre augmenté d'anticorps antinucléaires (ANA), et quinze chats ont présenté un titre augmenté d'anticorps antinucléaires à un moment ou plusieurs durant l'étude. La signification de cette observation n'a pas été déterminée.

Retraits Prématurés et Décès : Durant la Phase 1, trois chats ont été retirés de l'étude près de son début : un à cause de la révélation d'une insuffisance rénale sous-jacente et deux à cause du développement de lésions cutanées. Dix-huit chats sont décédés ou ont été euthanasiés durant la Phase 2, dont quatre pour lesquels le traitement par le Felimazole aurait pu révéler ou accélérer une insuffisance rénale chronique. Douze chats ont développé une condition néoplasique non reliée au traitement par le Felimazole et quatre chats avaient une cardiomyopathie hypertrophique concomitante.

Expérience provenant de la commercialisation à l'étranger : les réactions indésirables suivantes ont été rapportées conjointement suite à l'approbation du Felimazole à l'étranger : prurit facial, excoriations auto-traumatiques de la tête et du cou, lymphadénopathie généralisée, thrombocytopenie, anémie, hématomé, épistaxis, diathèse hémorragique, augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

En cas de surdose, cesser le traitement et administrer un traitement de support symptomatique.

Pharmacologie Clinique : Le méthimazole est un médicament antithyroïdien qui agit en bloquant la synthèse de l'hormone thyroïdienne *in vivo*. Son action principale consiste à inhiber le couplage de l'iodure à l'enzyme thyroïde peroxidase, prévenant ainsi l'iodination de la thyroglobuline et la synthèse de T3 et T4. Les comprimés de Felimazole sont bien absorbés suite à leur administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 - 1½ heure après la prise et le méthimazole est rapidement éliminé du sang (T½ d'environ 3 heures). L'administration des comprimés de Felimazole à jeun augmente l'absorption.

Information sur les Études d'Innocuité et d'Efficacité :

Efficacité : Dans la Phase 1 d'une étude d'efficacité américaine sur 113 chats, le produit était considéré efficace si le taux de TT4 était \leq 51,5 nmol/l et si l'évaluation clinique de l'investigateur indiquait une amélioration clinique. Parmi les 111 cas analysables, 73 (64,9%) ont été considérés des succès thérapeutiques. La baisse du taux de TT4 a été significative au jour 42 par rapport au moment de la visite pré-recrutement. Un taux de TT4 \leq 51,5 nmol/l a été observé chez 69,1% et 64,1% des chats respectivement aux jours 21 et 42. Les investigateurs ont évalué que 96,4% et 89,5% des chats se sont améliorés cliniquement aux jours 21 et 42, respectivement. 101 chats ont continué dans la Phase 2 de l'étude et l'efficacité du produit a été basée sur l'évaluation clinique de l'investigateur, le maintien d'un taux de TT4 à l'intérieur ou près des valeurs de référence normales de 10,3 à 51,5 nmol/l et l'absence ou la présence de réactions indésirables. Les concentrations moyennes de TT4 sont demeurées à l'intérieur ou près des valeurs de référence normales lors des quatre premières visites trimestrielles. Lors de la première visite trimestrielle, les investigateurs ont catégorisé 80,9% des chats comme stables ou mieux par rapport à la visite pré-recrutement. Au moment de la quatrième visite trimestrielle, 75,8% des chats ont été considérés stables ou mieux. La dose moyenne de maintien dans la Phase 2 était de 2,5 mg deux fois par jour, avec un minimum de 2,5 mg par chat et un maximum de 15 mg par chat sur une base quotidienne.

Innocuité Animale : Lors d'une étude d'innocuité sur 12 semaines, de jeunes chats en santé ont reçu des doses quotidiennes de Felimazole de 0, 10, 20 et 30 mg, séparées en deux prises. Des chats provenant de tous les groupes de traitement ont présenté de l'anorexie, des vomissements, des selles molles et de la léthargie. Les chats des groupes 20 et 30 mg/jour présentaient aussi des excoriations faciales, du prurit et une lymphadénopathie. Les changements hématologiques suivants ont été observés : neutropénie, lymphopénie, anémie et thrombocytopenie. Les changements biochimiques suivants ont été observés : globulines augmentées, magnésium augmenté, urée augmentée, créatinine augmentée et phosphore diminué. Une production d'anticorps antinucléaires a été notée, dépendamment de la dose. La plupart des changements observés en pathologie clinique étaient bénins.

À la nécropsie macroscopique, de l'hépatomégalie, de l'atrophie thymique ainsi que de l'hyperplasie et un assombrissement de la thyroïde ont été observés dans tous les groupes traités. Certains mâles traités présentaient une maturation testiculaire retardée. La dose de 30 mg/jour a mal été tolérée et a causé une détérioration clinique ainsi que l'euthanasie de 4 des 6 chats de ce groupe. Deux des chats ont démontré des signes d'anémie, thrombocytopenie et détérioration clinique sévère. Un avait reçu le médicament durant 34 jours et l'autre 9 semaines. L'administration du médicament a été cessée chez un troisième chat recevant 30 mg/jour et il a reçu un traitement de support. Il a été euthanasié après 55 jours après être devenu anorexique. Ce chat présentait une anémie (Ht 21,6%) et une agglutination érythrocytaire. La nécropsie a démontré de l'inflammation dans la couche musculaire de l'estomac et une petite érosion gastrique. Un quatrième chat du groupe 30 mg/jour a été euthanasié après plusieurs jours d'anorexie lorsqu'il a été décidé de cesser l'administration du médicament pour ce groupe. Tous les chats du groupe 30 mg/jour décédés présentaient une lymphadénopathie généralisée. Des nécropsies ont révélé des nœuds lymphatiques réactifs et des degrés variés d'inflammation dans tout le corps. Les deux chats restés dans le groupe 30 mg/jour ont cessé de recevoir le Felimazole après 9 semaines et s'en sont complètement remis.

Entreposage : Entreposer entre 15°C et 25°C. Fermer le contenant hermétiquement pour protéger contre l'humidité. Le méthimazole est reconnu comme étant sensible à la lumière. Protéger les comprimés de la lumière si retirés du contenant original et non utilisés immédiatement.

Présentation :

Comprimés Felimazole 1,25 mg, code 435642

Comprimés Felimazole 2,5 mg, code 992789

Comprimés Felimazole 5 mg, code 992790

Chaque bouteille renferme un total de 100 comprimés.

Dechra Ltd., Snaygill Industrial Estate, Keighley Road, Skipton, North Yorkshire, BD23 2RW, Royaume-Uni

Importé et distribué par : Dechra Veterinary Products Inc., 1 Holiday Avenue, East Tower, Suite 345,
Pointe-Claire, Quebec, Canada, H9R 5N3

Felimazole est une marque déposée de Dechra Ltd.

Graves TK, Taboada J (2007) The hyperthyroid cat with diabetes. *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2007*, pp 364-5

F1067

Dechra