

LIBRELA®

Bedinvetmab

5 mg. Reg. B-1196-405. 10 mg. Reg. B-1196-406. 15 mg. Reg. B-1196-407. 20 mg. Reg. B-1196-408. 30 mg. Reg. B-1196-409.
Uso Veterinario. Marcas registradas propiedad de Zoetis.

Solución inyectable para perros.

FÓRMULA

Cada vial de 1 mL contiene:

Principio activo	
Bedinvetmab	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 30 mg
Excipientes c.b.p./c.s.p.	1 mL

DESCRIPCIÓN

LIBRELA® (bedinvetmab) es una solución inyectable para administración en perros de 12 meses de edad o mayores.

El bedinvetmab es un anticuerpo monoclonal canino terapéutico expresado a través de técnicas recombinantes en células de ovario de hámster chino (CHO), que neutraliza el Factor de Crecimiento Nervioso (FCN).

INDICACIONES

Para el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis en perros de 12 meses de edad o mayores.

PRESENTACIÓN

Caja con 2 viales de 1 mL				
5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg

DOSIS / ADMINISTRACIÓN

Subcutánea

La dosis mínima recomendada es de 0.5 mg/kg de peso corporal (máximo 1 mg/kg) administrada una vez al mes.

Evitar agitar en exceso o provocar la formación de espuma en la solución.

- Para perros con un peso <5.0 kg:** extraer de manera aséptica 0.1 mL/kg de un solo vial de 5 mg/mL y administrar por vía subcutánea. Para volúmenes ≤0.5 mL, usar una jeringa de 0.5 mL y dosificar lo más cercano a 0.1 mL.
- Para perros con un peso de 5 a 60 kg:** administrar todo el contenido del vial (1 mL) de acuerdo con la siguiente tabla.
- Para perros con un peso mayor a 60 kg:** es necesario el contenido de más de un vial para administrar una sola dosis. En esos casos, se deberá extraer el contenido de cada vial necesario en la misma jeringa y administrar como una sola inyección por vía subcutánea (2 mL).



INDICADO EN

PERROS ADULTOS	CACHORROS A PARTIR DE 12 MESES DE EDAD.
----------------	---

Peso corporal del perro (kg)	Concentración de LIBRELA® a administrar				
	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg
5.0 - 10.0	1 vial	-	-	-	-
10.1 - 20.0	-	1 vial	-	-	-
20.1 - 30.0	-	-	1 vial	-	-
30.1 - 40.0	-	-	-	1 vial	-
40.1 - 60.0	-	-	-	-	1 vial
60.1 - 80.0	-	-	-	2 viales	-
80.1 - 100.0	-	-	-	1 vial	1 vial
100.1 - 120.00	-	-	-	-	2 viales

LIBRELA®

Bedinvetmab

5 mg. Reg. B-1196-405. 10 mg. Reg. B-1196-406. 15 mg. Reg. B-1196-407. 20 mg. Reg. B-1196-408. 30 mg. Reg. B-1196-409.
Uso Veterinario. Marcas registradas propiedad de Zoetis.

Solución inyectable para perros.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

En un estudio de laboratorio de 6 meses de duración en perros Beagle adultos sanos a los que se les administró LIBRELA® en dosis mensuales comprendidas entre 1-10 mg/kg, el Área bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) y C_{máx} aumentaron casi en proporción a la dosis; y se alcanzó un nivel estable después de aproximadamente 2 dosis. En un estudio de farmacocinética en el laboratorio con la dosis clínica indicada en la etiqueta (0.5-1.0 mg/kg), se observaron niveles séricos máximos del producto a los 2-7 días después de la administración subcutánea; la biodisponibilidad relativa a una dosis intravenosa fue aproximadamente del 84 %; y la vida media de eliminación fue aproximadamente de 13 días.

En un estudio de campo sobre la eficacia a la dosis indicada en la etiqueta en perros con osteoartritis, la vida media fue de 19 ± 8 días en promedio. Se alcanzó un nivel estable después de 2 dosis.

Se espera que bedinvetmab, como las proteínas endógenas, se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas normales. El bedinvetmab no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450; por lo tanto, las interacciones con medicamentos concomitantes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450 son poco probables.

MODO DE ACCIÓN

El bedinvetmab es un anticuerpo monoclonal canino que se une al Factor de Crecimiento Nervioso (FCN), reduce la unión del FCN al receptor de tropomiosina cinasa A (TrkA, por sus siglas en inglés) y disminuye la transducción de la señal TrkA en los tipos de células involucradas en el dolor. El bedinvetmab se une selectivamente y con alta afinidad al FCN. No se une a otras neurotrofinas.

Se ha encontrado un elevado nivel de FCN en las articulaciones osteoartíticas de los perros. Después de un estímulo nocivo, las citocinas inflamatorias conducen a la producción y liberación de FCN por los tejidos de la articulación. Un FCN elevado se une a los receptores TrkA que se encuentran en los nervios periféricos, las células inmunitarias, las células endoteliales, los sinoviocitos y los condrocitos para inducir la sensibilización periférica, la inflamación neurogénica y un aumento en la percepción del dolor. El bedinvetmab se une al FCN y evita las señales celulares FCN/TrkA. En estudios *in vitro*, bedinvetmab inhibe potentemente las señales mediadas por el FCN según la medición de una reducción en la fosforilación de las cinasas reguladas por señales extracelulares (pERK 1/2) y bloquea funcionalmente el crecimiento de neuritas inducido por FCN en células neuronales de ratas PC-12.

El FCN se une a los receptores TrkA ubicados en las células inmunitarias para provocar la liberación de mediadores proinflamatorios adicionales, incluido el propio FCN. Estos mediadores inflamatorios dan lugar a una mayor sensibilización periférica involucrada en la percepción del dolor. El bedinvetmab reduce la expresión de estos mediadores inflamatorios en células neuronales de ratas PC-12.

EFICACIA

Doscientos ochenta y siete perros de 26 consultorios veterinarios en Europa fueron involucrados en un estudio, (LIBRELA®, n=141; control negativo, n=146;). La edad de los perros osciló entre 1.0 y 17.5 años (media de 8.9 años) y el peso corporal entre 1.7 y 66.0 kg (media de 26.7 kg), respectivamente.

Una proporción significativamente mayor de perros tratados con LIBRELA® (43.5 %) logró el éxito del tratamiento frente al control negativo (16.9 %) al día 28 (P=0.0017); por lo tanto, se cumplió el criterio de valoración principal de eficacia. Además, una proporción significativamente mayor de perros tratados con LIBRELA® logró el éxito del tratamiento frente al control negativo el día 7 (17.8 % frente a 3.8 %; P=0.0017), el día 14 (35.5 % frente a 9.7 %; P<0.0001), el día 42 (52.6 % frente a 21.1 %; P=0.0001), el día 56 (50.8 % frente a 19.9 %; P=0.0002) y el día 84 (48.2 % frente a 23.5 %; P=0.0025). Las puntuaciones medias de PIS (Puntuación de la Interferencia del Dolor, por sus siglas en inglés) y PSS (Puntuación de la Severidad del Dolor, por sus siglas en inglés) frente al control negativo fueron significativamente menores los días 7, 14, 28, 42, 56 y 84 (P<0.0026). Se observó que el porcentaje de perros con mejoría en la impresión general de calidad de vida del CBPI (Cuestionario Breve de Dolor Canino, por sus siglas en inglés) frente al día 0 fue más alto en los grupos de LIBRELA® frente a los grupos de control negativo del día 7 al día 84: día 7 (35.7 % frente al 20.0 %), día 14 (50.7 % frente al 27.5 %), día 28 (60.0 % frente al 31.5 %), día 42 (63.4 % frente al 37.2 %), día 56 (62.9 % frente al 38.9 %), día 84 (59.4 % frente al 42.9 %), respectivamente.

LIBRELA®

Bedinvetmab

5 mg. Reg. B-1196-405. 10 mg. Reg. B-1196-406. 15 mg. Reg. B-1196-407. 20 mg. Reg. B-1196-408. 30 mg. Reg. B-1196-409.
Uso Veterinario. Marcas registradas propiedad de Zoetis.

Solución inyectable para perros.

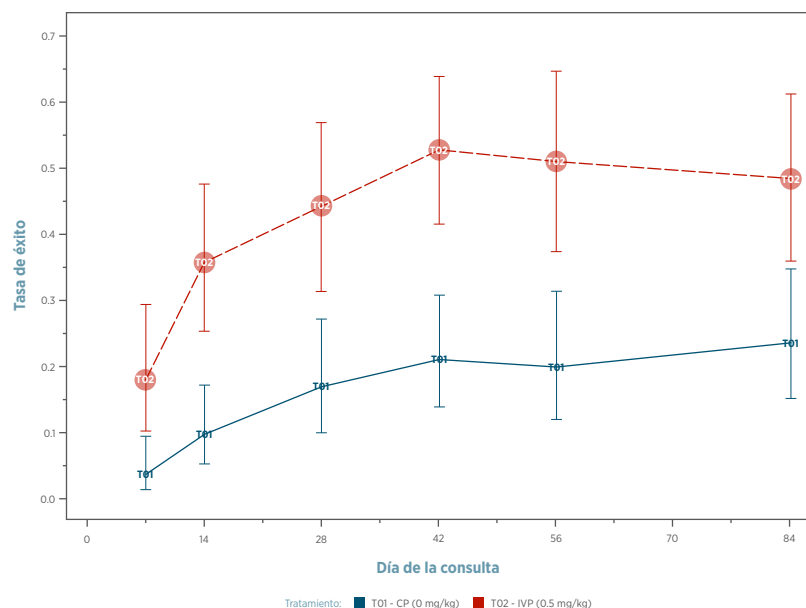


Figura 1. Estudio de campo de la UE, valoración del CBPI- Análisis del éxito del tratamiento: Gráfica de medias e intervalos de confianza de mínimos cuadrados inversamente transformados.

Los grupos encerrados en un círculo indican una diferencia significativa con respecto al placebo (CP) a un nivel de 0.05.

En un estudio de campo en perros de propietarios, bedinvetmab demostró un inicio de eficacia a partir de 7 días después de la administración.

En estudios de campo de hasta 9 meses, se demostró que el tratamiento de perros con osteoartritis tuvo un efecto favorable en la reducción del dolor evaluado por el CBPI. El CBPI es una evaluación realizada por el propietario del animal a la respuesta individual de un perro al tratamiento del dolor evaluado por la intensidad del dolor, la interferencia del dolor con las actividades típicas y la calidad de vida del perro. El tratamiento con bedinvetmab ha demostrado un efecto positivo en los tres componentes del CBPI.

SEGURIDAD EN ANIMALES

LIBRELA® se administró a perros *Beagle* sanos de once a doce meses de edad (8 perros por grupo) en dosis de 1 mg/kg (1 X), 3 mg/kg (3 X) y 10 mg/kg (10 X) cada 28 días por siete dosis consecutivas y fue bien tolerado. El grupo control (8 perros) recibió inyecciones de solución salina. Las inyecciones fueron bien toleradas. No se observaron cambios significativos relacionados con LIBRELA® entre los perros con respecto a la administración del producto, examen físico, exámenes clínicos y clínico neurológicos, peso corporal, consumo de alimentos, temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión sanguínea (sistólica, diastólica, media), patología clínica (hematología, coagulación y química sérica), electrocardiografía, peso de órganos, patología macroscópica, histopatología, incluyendo la evaluación detallada de la patología de las estructuras articulares (hombro, codo, cadera, rodilla) y los tejidos del sistema inmune. Los sitios de inyección no fueron notables clínicamente ni a la evaluación patológica. Ninguno de los animales tratados con LIBRELA® desarrolló anticuerpos contra el producto. El estudio demostró que LIBRELA® a 1, 3 y 10 veces la dosis máxima recomendada de 1 mg/kg fue bien tolerado en perros *Beagle* sanos normales de laboratorio.

En un segundo estudio en perros *Beagle* sanos, normales, sin osteoartritis; se evaluó la seguridad de LIBRELA® (1 mg/kg; 1 dosis) cuando se administró un medicamento antiinflamatorio no esterooidal (carprofeno 4.4 mg/kg SC diariamente) simultáneamente durante 2 semanas. Los grupos control incluyeron tratamientos solo con solución salina, solo de LIBRELA® y solo de carprofeno. El criterio de valoración primario de seguridad fue la evaluación patológica detallada de las estructuras articulares (hombro, codo, cadera, rodilla). En el estudio no hubo diferencias entre ninguno de los tratamientos y los controles de solución salina. El estudio demostró que la administración concurrente de LIBRELA® a 1 mg/kg una vez por vía subcutánea con carprofeno a 4.4 mg/kg/día durante 2 semanas fue bien tolerada y no mostró ningún indicio de efectos adversos en las articulaciones de perros *Beagle* sanos normales de laboratorio.

INMUNOGENICIDAD

La presencia de anticuerpos unidos a bedinvetmab en perros se evaluó mediante un enfoque multinivel. En estudios de campo de perros con osteoartritis que recibieron bedinvetmab una vez al mes, la aparición de anticuerpos anti-bedinvetmab fue muy poco frecuente. Ninguno de los perros mostró ningún signo clínico adverso que se considere asociado a la unión de anticuerpos al bedinvetmab.

LIBRELA®

Bedinvetmab

5 mg. Reg. B-1196-405. 10 mg. Reg. B-1196-406. 15 mg. Reg. B-1196-407. 20 mg. Reg. B-1196-408. 30 mg. Reg. B-1196-409.
Uso Veterinario. Marcas registradas propiedad de Zoetis.

Solución inyectable para perros.

CONTRAINDICACIONES

- No usar en caso de hipersensibilidad a alguno de los ingredientes.
- No usar en perros menores de 12 meses de edad.
- No usar en animales destinados a la reproducción.
- No usar en animales gestantes, ni lactantes.

PRECAUCIONES / ADVERTENCIAS

El producto debe tener una apariencia de solución transparente a ligeramente opalescente sin partículas visibles.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA USO EN ANIMALES

Al igual que con cualquier otra proteína terapéutica, LIBRELA® puede inducir anticuerpos anti-bedinvetmab transitorios o persistentes. La inducción de dichos anticuerpos puede reducir la eficacia de bedinvetmab.

Si se observa una respuesta limitada o no se observa respuesta después de un mes de la administración de la dosis inicial, podría observarse una mejora en la respuesta después de la administración de la segunda dosis un mes más tarde. Sin embargo, si el animal no muestra una mejor respuesta después de la segunda dosis, el veterinario debe considerar tratamientos alternativos.

PRECAUCIONES ESPECIALES QUE DEBE TENER LA PERSONA QUE ADMINISTRA EL PRODUCTO VETERINARIO A LOS ANIMALES

En caso de auto inyección accidental, podrían ocurrir potencialmente reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxis.

La importancia del Factor de Crecimiento Nervioso (FCN) para garantizar el desarrollo normal del sistema nervioso fetal está bien establecida y los estudios de laboratorio realizados en primates no humanos con anticuerpos humanos anti-FCN, han demostrado evidencia de toxicidad para el desarrollo y la reproducción. Las mujeres embarazadas, en proceso de concebir y lactantes deben tener mucho cuidado en evitar la auto inyección accidental.

En caso de auto inyección accidental, acuda inmediatamente al médico y muéstrole el instructivo o la etiqueta del empaque.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se observaron interacciones farmacológicas en estudios de campo en los que se administró bedinvetmab de manera concomitante con medicamentos veterinarios como parasiticidas, suplementos nutricionales, antimicrobianos, antisépticos tópicos con o sin corticosteroides, antihistamínicos y vacunas.

En ensayos clínicos en humanos, se ha informado de osteoartritis rápidamente progresiva en un pequeño número de pacientes que recibieron terapia de anticuerpos monoclonales anti-FCN humanizados en dosis altas. La incidencia de estos eventos aumentó en pacientes humanos que recibieron medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) a largo plazo (>90 días) de

manera concomitante con un anticuerpo monoclonal anti-FCN. En pacientes que reciben tratamiento concomitante intermitente con AINE's (menos de 90 días por año), no aumentó la incidencia de osteoartritis rápidamente progresiva.

La osteoartritis rápidamente progresiva no es una condición reconocida en perros.

En un estudio de laboratorio durante un período de 2 semanas, bedinvetmab no tuvo ningún efecto adverso cuando se administró junto con un producto antiinflamatorio no esteroideal.

Si se administra(n) vacuna(s) al mismo tiempo que el tratamiento con bedinvetmab, la(s) vacuna(s) se debe(n) administrar en un sitio diferente al utilizado para la administración de bedinvetmab.

SOBREDOSIS

En los estudios de sobredosis que se llevaron a cabo en el laboratorio, no se observaron reacciones adversas.

En caso de presentarse signos clínicos adversos después de una sobredosis, debe tratarse al perro según sus signos.

- No mezclar con ningún otro medicamento veterinario.
- Disponer de los envases vacíos, empaques secundarios, producto sobrante y utensilios utilizados, de acuerdo con las regulaciones locales vigentes.
- Para uso únicamente en animales. No usar en humanos.
- Una vez abierto el recipiente por primera vez, usar inmediatamente.
- No usar este producto veterinario después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
- Conservar éste y otros productos fuera del alcance de los niños y animales domésticos.
- Consulte al Médico Veterinario.
- Su venta requiere receta médica.

ALMACENAMIENTO

- Almacenar entre 2° y 8°C. No congelar.
- Almacenar y transportar en refrigeración.
- Almacenar en su empaque original.
- Proteger de la luz.