

Librela™ (bedinvetmab injection)

Monoklonalne przeciwciało przeciwko czynnikowi wzrostu nerwów przeznaczone wyłącznie do stosowania podskórnego u psów.

Fiolka jednorazowa

OSTROŻNOŚĆ

Prawo federalne zezwala na stosowanie tego produktu wyłącznie przez licencjonowanego lekarza weterynarii lub na jego zlecenie.

OPIS
LIBRELA (iniekcja bedinvetmabu) to jałowy roztwór do wstrzykiwań zawierający 5, 10, 15, 20 lub 30 mg/ml bedinvetmabu w 20 mM buforze histydynowym o pH 5,0 ([0,027% w/v L-histydyny i 0,382% w/v histydyny HCl jednowodnej]), 8,5% w/v trehalozy dwuwodnej, 0,005% w/v disodu EDTA dwuwodnej, 0,01% w/v L-metioniny i 0,1% w/v poloksameru 188. Bedinvetmab to psie monoklonalne przeciwciało IgG (mAb), w którym zmienne regiony z sekwencji psich komórek B zostały połączone ze stałymi sekwencjami psich IgG i jest wyrażane za pomocą technik rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Bedinvetmab wiąże się z czynnikiem wzrostu nerwów (NGF), aby zmniejszyć wpływ NGF. Takie mAb są powszechnie określane jako mAb anty-NGF.

WSKAZANIE

LIBRELA jest wskazana w leczeniu bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów u psów.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zawsze dostarcz Kartę Informacyjną Klienta i omów potencjalne działania niepożądane z właścicielem psa przed podaniem każdej dawki leku LIBRELA (patrz Doświadczenia i Informacje dla Właścicieli Psów Po Dopuszczeniu Leku).

Minimalna dawka docelowa leku LIBRELA wynosi 0,23 mg/lb (0,5 mg/kg) masy ciała, podawana podskórnie raz w miesiącu. Psom należy podawać dawkę w zależności od zakresu wagowego zgodnie ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi dawkowania podanymi poniżej.

Produkt nie zawiera konserwantów. Cała zawartość każdej fiołki jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Po przekroczeniu zawartości fiołki należy natychmiast zużyć, a pozostały roztwór należy wyrzucić.

Psy ważące 11 funtów (5 kg):
Psom należy podawać dawkę w zależności od masy ciała zgodnie z poniższą Tabelą dawkowania (Tabela 1). Psom podaje się pełną zawartość 1 lub 2 fiolek o odpowiednim stężeniu w zależności od masy ciała. Całkowitą dawkę należy aseptycznie pobrać do jednej strzykawki i podać natychmiast.

Tabela 1. Tabela dawkowania

Masa ciała psa w funtach (lb)	Masa ciała psa w kilogramach (kg)	Liczba i moc (mg/ml) fiolek LIBRELA				
		być podawanym				
		5 mg/ml 10 mg/ml 15 mg/ml 20 mg/ml 30 mg/ml	5 mg/ml 10 mg/ml 15 mg/ml 20 mg/ml 30 mg/ml	5 mg/ml 10 mg/ml 15 mg/ml 20 mg/ml 30 mg/ml	5 mg/ml 10 mg/ml 15 mg/ml 20 mg/ml 30 mg/ml	fioletowy
11-22,1	5-10	1 fiołka				
22,2-44,1	10,1-20		1 fiołka			
44,2-66,1	20,1-30			1 fiołka		
66,2-88,2	30,1-40				1 fiołka	
88,3-132,3	40,1-60					1 fiołka
132,4-176,4	60,1-80				2 fiołki	
176,5-220,5	80,1-100				1 fiołka	1 fiołka
220,6-264,6	100,1-120					2 fiołki

Psy < 11 funtów:
Aseptycznie pobrać 0,045 ml/lb (0,1 ml/kg) z fiołki 5 mg/ml (pomarańczowa fiołka) do pojedynczej strzykawki i podać natychmiast. Wyrzucić fiołkę po pobraniu dawki.

Skuteczność może być osiągnięta dopiero po podaniu drugiej dawki (patrz SKUTECZNOŚĆ).

PRZECIWSKAZANIA

Leku LIBRELA nie należy podawać psom ze stwierdzoną nadwrażliwością na bedinvetmab.

Preparatu LIBRELA nie należy stosować u psów hodowlanych ani u suk ciężarnych lub karmiących. Przeciwciała klasy immunoglobulin G, takie jak preparat LIBRELA, mogą przenikać przez barierę krwi łożyska i być wydalone z mlekiem. U gryzoni i naczelnych otrzymujących przeciwciała monoklonalne anty-NGF obserwowano nieprawidłowości płodów, zwiększoną częstość martwych urodzeń i zwiększoną śmiertelność płodów po porodzie.

OSTRZEŻENIA

Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa użytkownika

Nie stosować u ludzi. Trzymać ten i wszystkie leki poza zasięgiem dzieci.

Do stosowania wyłącznie u psów.

Reakcję nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą potencjalnie wystąpić w przypadku przypadkowego samoiniekcji.

W razie przypadkowego samowstrzyknięcia należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną, fiołkę lub opakowanie.

Kobiety w ciąży, kobiety starające się o dziecko oraz karmiące piersią powinny zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć przypadkowego samoiniekcji.

Znaczenie czynnika wzrostu nerwów dla zapewnienia prawidłowego rozwoju układu nerwowego płodu jest dobrze udokumentowane, a badania laboratoryjne przeprowadzone na naczelnych innych niż ludzie, u których zastosowano ludzkie przeciwciała anty-NGF, wykazały toksyczność dla układu rozrodczego i rozwoju.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Podawanie przeciwciał monoklonalnych może być związane z reakcjami nadwrażliwości i opóźnionymi reakcjami nadwrażliwości. Jeśli wystąpi anafilaksja lub inna reakcja nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie i wdrożyć odpowiednią terapię.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania tego produktu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi. Należy zachować ostrożność u psów ze znaną nadwrażliwością na inne terapie immunoglobulinowe.

Nie przeprowadzono oceny mającej na celu ustalenie, czy pomiędzy preparatem LIBRELA a szczepionkami weterynaryjnymi występowały interakcje.

Leczenie lekiem LIBRELA może skutkować wytworzeniem przeciwciał przeciwko Bedinvetmabowi i potencjalną utratą skuteczności produktu (patrz IMMUNOGENNOŚĆ).

Bezpieczne stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-NGF z równocześnie innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) nie zostało ustalone u psów. W badaniach klinicznych na ludziach szybko postępująca choroba zwyrodnieniowa stawów (RPOA) została zgłoszona u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących terapię humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-NGF. Częstość występowania tych zdarzeń wzrosła u pacjentów otrzymujących leczenie NLPZ długoterminowo w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-NGF. RPOA nie została scharakteryzowana ani zgłoszona u psów.

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku LIBRELA u psów w wieku poniżej 12 miesięcy.

Leku LIBRELA nie badano u psów, u których w ciągu sześciu miesięcy przed pierwszym zastosowaniem produktu wystąpiło zerwanie więzadła krzyżowego, ponieważ takie przypadki wykluczone z badań terenowych.

Nie oceniano długotrwałych skutków, które mogą wystąpić po upływie 9 miesięcy od zastosowania leku LIBRELA.

NGF gromadzi się w sercu i naczyńach krwionośnych, a długoterminowe skutki obniżonego poziomu NGF u psów z chorobami serca nie są znane.

U naczelnych otrzymujących duże dawki przeciwciał monoklonalnych anty-NGF wystąpiły zmiany anatomiczne w ciałach komórek postganglionowych (zmniejszenie rozmiaru i liczby neuronów). Zmiana rozmiaru ciała komórki powróciła do normy po zaprzestaniu podawania przeciwciał monoklonalnych anty-NGF. NGF bierze udział w prawidłowym rozwoju włókien nerwowych czuciowych i współczulnych u rozwijających się zwierząt. Może to mieć znaczenie w przypadku stosowania leku LIBRELA u młodych, rosnących psów.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bezpieczeństwo LIBRELI zostało ocenione w zamaskowanym, kontrolowanym 84-dniowym badaniu terenowym w USA oceniającym skuteczność LIBRELI w leczeniu bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów. W badaniu wzięło udział 272 psy, 135 psów leczonych LIBRELA i 137 psów leczonych kontrolą negatywną (sól fizjologiczna jałowa). Zarejestrowane psy miały co najmniej 1 rok (od 1 do 17 lat), ważyły od 1,8 do 62,7 kg i były różnych ras lub nie były czystej krwi. Psy otrzymywały dawki w odstępach 28-dniowych i otrzymywały do trzech zastrzyków. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas badania podsumowano w Tabeli 2 poniżej.

Tabela 2. Liczba (%) psów z reakcjami niepożądanymi zgłoszonymi w badaniu terenowym w USA

Reakcja niepożądana*	LIBRELA n (%) (Łącznie N = 135) 15	Kontrola negatywna N (%) (Łącznie N = 137)
Zakażenie układu moczowego Bakteryjne	(11,1) 11	11 (8,0)
zakażenie skóry Zapalenie	(8,1) 10	9 (6,6)
skóry Guz	(7,4) 8	8 (5,8)
skóry Rumień Torbiel(e) skóra(e)	(5,9) 6	5 (3,6)
Ból podczas zastrzyku	(4,4) 4	5 (3,6)
Niewłaściwe oddawanie moczu**	(3,0) 4	2 (1,5)
Histiocytoza	(3,0) 4	2 (1,5)
	(3,0) 3	1 (0,7)
	(2,2)	0 (0,0)

*Działanie niepożądane mogło wystąpić więcej niż jeden raz u psa; uwzględniono tylko pierwsze wystąpienie.
** Spośród nich, u dwóch psów leczonych lekiem LIBRELA zgłoszono zakażenie dróg moczowych.

Bezpieczeństwo LIBRELI zostało również ocenione w zamaskowanym, kontrolowanym 84-dniowym europejskim badaniu terenowym oceniającym skuteczność LIBRELI w leczeniu bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów. W badaniu wzięło udział 281 psów, 138 psów leczono LIBRELA, a 143 psami leczono kontrolę negatywną (sól fizjologiczna jałowa). Zarejestrowane psy miały co najmniej 1 rok (od 1 do 17,5 roku), ważyły od 1,7 do 66 kg i były różnych ras lub nie były czystej krwi. Psy otrzymywały dawki w odstępach 28-dniowych i otrzymywały do trzech zastrzyków. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas badania podsumowano w Tabeli 3 poniżej.

Tabela 3. Liczba (%) psów, u których wystąpiły działania niepożądane zgłoszone w europejskim badaniu terenowym

Zgłoszono zdarzenie niepożądane*	LIBRELA n (%) (Łącznie N = 138) 19	Kontrola negatywna N (%) (Łącznie N = 143)
Zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN)**	(13,8) 5	7 (4,9)
Letarg	(3,6) 4	0 (0,0)
Wymioty	(2,9) 3	1 (0,7)
Anoreksja	(2,2) 3	0 (0,0)
Kulawizna	(2,2) 3	1 (0,7)
Kaszel	(2,2)	1 (0,7)

*Działanie niepożądane mogło wystąpić więcej niż jeden raz u psa, uwzględniono tylko pierwsze wystąpienie.
**Dwa psy leczone preparatem LIBRELA doznały poważnych zdarzeń niepożądanych i zostały usłone w trakcie lub po zakończeniu badania: 13-letni Bichon Frise miał wcześniej zwiększony stosunek białka do kreatyniny w moczu i niewydolność serca, która pogorszyła się w trakcie badania; pies miał również zwiększony poziom kreatyniny w trakcie badania i zdiagnozowano u niego niewydolność nerek, został usłonięty 3 dni po zakończeniu badania. 8-letni pies rasy mieszanej miał zapalenie trzustki i został usłonięty w 74. dniu. Pozostałe psy, u których stwierdzono podwyższony poziom BUN, nie miały żadnych oczywistych zdarzeń niepożądanych związanych z tym odkryciem.

U jednego psa w grupie LIBRELA zdiagnozowano odmiedniczkowe zapalenie nerek w 15. dniu; pies ten miał wcześniej zwiększone stężenie BUN i kreatyniny w surowicy oraz niedawną historię infekcji dróg moczowych, której nie potwierdzono przed włączeniem do badania. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i acetaminofen rozpoczęto w 7. dniu w związku z bólem stawów związanym z chorobą zwyrodnieniową stawów, ale NLPZ przerwano w 10. dniu z powodu anoreksji i zapalenia żołądka i jelit; azotemia pogorszyła się w 13. dniu, a pies nie otrzymywał już żadnych dalszych leków. Leczenie LIBRELA.

U jednego psa z grupy LIBRELA z historią atopii rozwinęło się łagodne łysienie i łagodny rumień w miejscu wstrzyknięcia w dniach 5 i 23. Oba epizody łysienia i rumienia ustąpiły po leczeniu.

Łącznie 89 psów zostało włączonych do 6-miesięcznego, jednoramiennego, otwartego, niekontrolowanego kontynuacyjnego badania terenowego UE i otrzymywało comiesięczne podskórne zastrzyki leku LIBRELA. Badanie dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa terenowego.

Jeden pies doświadczył ostrego zapalenia żołądka i jelit i wyzdrowiał po leczeniu bólu brzucha, gorączki, wymiotów i anoreksji. U jednego psa dużej rasy, który został zapisany na osteoartrozę stawu kolanowego, rozwinęła się ostra kulawizna kończyn przednich, którą zdiagnozowano jako dysplazję łokcia. U dwóch psów wystąpił niedowład kończyn tylnych o nieznanej etiologii, z których jeden zareagował na trwające leczenie NLPZ, a drugi nie.

Doświadczenie po zatwierdzeniu (2025)

Poniższe zdarzenia niepożądane opierają się na raportowaniu niepożądanych doświadczeń z lekiem LIBRELA po zatwierdzeniu. Nie wszystkie zdarzenia niepożądane są zgłaszane do FDA/CVM. Nie zawsze możliwe jest wiarygodne oszacowanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z ekspozycją na produkt przy użyciu tych danych.

Poniższe zdarzenia niepożądane u psów zostały sklasyfikowane według malejącej częstości zgłaszania w danym układzie organizmu oraz według malejącej częstości zgłaszania w obrębie każdego układu organizmu:

Neurologiczne: ataksja, drgawki, niedowład, deficyty propriocepcji, paraliż

Ogólne: anoreksja, letarg, pozycja leżąca

Mocz: polidypsja, poliuria/pollakiuria, nietrzymanie moczu

Układ pokarmowy: wymioty, biegunka

Układ mięśniowo-szkieletowy: osłabienie mięśni, drżenie mięśni, kulawizna

W niektórych przypadkach odnotowano zgon (w tym eutanazję) jako skutek działań niepożądanych wymienionych powyżej.

INFORMACJE KONTAKTOWE

Aby zgłosić podejrzenie wystąpienia działań niepożądanych leku, zwrócić się o pomoc techniczną lub uzyskać kopię Karty Charakterystyki Produktu Leczniczego (SDS), należy skontaktować się z firmą Zoetis Inc. pod numerem 1-888-963-8471.

Aby uzyskać dodatkowe informacje na temat zgłaszania niepożądanych zdarzeń związanych z lekami stosowanymi u zwierząt, należy skontaktować się z FDA pod numerem 1-888-FDA-VETS lub odwiedzić stronę internetową www.fda.gov/reportanimalae.

INFORMACJE DLA WŁAŚCIELCI PSÓW

Zawsze przed każdym wstrzyknięciem leku LIBRELA należy dostarczyć właścicielowi psa Kartę Informacyjną Klienta i omówić ją z nim. Poinformuj właścicieli o niepożądanych reakcjach, które mogą wystąpić po podaniu leku LIBRELA, w tym o problemach z równowagą, trudnościach z chodzeniem, osłabieniu, trudnościach ze stanem, drgawkach, większym picie, częstszym oddawaniu moczu, utracie kontroli nad pęcherzem, wymiotach i bieguncie. Właściele powinni zostać poinstruowani, aby skontaktowali się ze swoim lekarzem weterynarii, jeśli zaobserwują którykolwiek z tych objawów lub inne objawy choroby. Poinformuj właścicieli psów, że mogą wystąpić poważne niepożądane reakcje, które mogą skutkować śmiercią lub eutanazją (patrz Działania niepożądane i doświadczenia po zatwierdzeniu).

Jeśli pies nie mógł ćwiczyć przed leczeniem lekiem LIBRELA, istnieje zwiększone ryzyko urazu, jeśli stanie się bardziej aktywny po leczeniu lekiem LIBRELA. Omów plan ćwiczeń z właścicielem psa, aby przywrócić psu aktywność.

FARMAKOLOGIA KLINICZNA

Mechanizm działania

Bedinvetmab to rekombinowane psie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z czynnikiem wzrostu nerwów (NGF), zmniejsza wiązanie NGF z receptorem kinazy tropomozyny A (TrkA) i receptorem neurotrofiny p75 (p75NTR) oraz zmniejsza przekazywanie sygnału TrkA w tytach komórek zaangażowanych w ból. Badania wiązania in vitro sugerują, że bedinvetmab wiąże się z wysokim powinowactwem z NGF, ale nie wiąże się z innymi neurotrofinami, w tym ludzką neurotrofiną-3 (NT-3), psią i ludzką NT-4 oraz ludzkim mózgowym czynnikiem neurotroficznym (BDNF).

Stwierdzono, że NGF jest podwyższony w stawach zwyrodnieniowych u psów. Po bodźcu drażniącym, zapalne cytokiny i NGF są uwalniane przez tkanki stawu.

NGF wiąże się z receptorami TrkA/p75NTR znajdującymi się na nerwach obwodowych, komórkach układu odpornościowego, komórkach śródbłonnka, synowocytach i chondrocytach, wywołując obwodową sensytyzację, stan zapalny neurogenny i zwiększoną percepcję bólu. Bedinvetmab wiąże się z NGF i zapobiega sygnalizacji komórkowej NGF/TrkA/p75NTR. W badaniach in vitro, bedinvetmab silnie hamuje sygnalizację zależną od NGF, mierzoną na podstawie zmniejszenia proliferacji komórek TF-1 i funkcjonalnie blokuje wzrost wypustek nerwowych wywołany przez NGF w komórkach nerwowych szczura PC-12.

NGF wiąże się z receptorami TrkA zlokalizowanymi na komórkach odpornościowych, aby wywołać uwolnienie dodatkowych mediatorów prozapalnych, w tym samego NGF. Te mediatorzy zapalne prowadzą do dalszej obwodowej sensytyzacji zaangażowanej w percepcję bólu. Bedinvetmab zmniejsza ekspresję tych mediatorów zapalnych w komórkach neuronalnych szczura PC-12.

Farmakokinetyka

W 6-miesięcznym badaniu laboratoryjnym zdrowych dorosłych psów rasy beagle, którym podawano lek LIBRELA w miesięcznych dawkach w zakresie od 1 do 10 mg/kg, pole pod krzywą (AUC) i maksymalne stężenie (Cmax) wzrosły niemal proporcjonalnie do dawki, a stan stacjonarny osiągnięto po około 2 dawkach. W laboratoryjnym badaniu farmakokinetycznym u psów rasy beagle przy dawkach 0,5–1,0 mg/kg, szczytowe stężenia leku w surowicy obserwowano po 4–7 dniach od podania podskórnego, średnia biodostępność w porównaniu do dawki dożylniej wynosiła około 86%, a okres półtrwania eliminacji wynosił około 12 dni.

W badaniu terenowym przy zalecanej dawce u psów z chorobą zwyrodnieniową stawów okres półtrwania był bardzo zmienny i wynosił średnio około 19 dni (średnia harmoniczna 15,8 dnia). Stan stacjonarny osiągnięto po 2 dawkach.

Szlak metaboliczny bedinvetmabu nie został scharakteryzowany. Jako psie monoklonalne przeciwciało IgG, bedinvetmab prawdopodobnie zostanie zdegradowany do małych peptydów i aminokwasów poprzez szlaki kataboliczne w sposób podobny do endogennego IgG.

IMMUNOGENICZNOŚĆ

Przeciwiała wiążące się z bedinvetmabem (tj. przeciwciało przeciwciekowe, ADA) wykryto przy użyciu wielopoziomowego podejścia testowego ADA (przesiewowe, potwierdzające i miareczkowanie). Nie przeprowadzono testowania potwierdzonych próbek ADA pod kątem aktywności neutralizującej bedinvetmabu. Ze względu na ograniczenia metod testowych przeprowadzanych w celu oceny immunogenności (potwierdzające i miareczkowanie) nie ustalono klinicznie istotnych wniosków ani korelacji na podstawie zgłoszonych danych dotyczących immunogenności.

W badaniu US Field Effectiveness Study, 267 z 272 zapisanych psów z chorobą zwyrodnieniową stawów zostało ocenionych pod kątem immunogenności po otrzymaniu do 3 dawek LIBRELI. Obecność wcześniej istniejących ADA została potwierdzona u 5 z 267 psów; 4 psy w grupie LIBRELI i 1 pies w grupie kontrolnej. U trzech z tych psów leczonych LIBRELĄ nadal potwierdzono ADA po leczeniu LIBRELĄ. Spośród pozostałych psów ocenianych pod kątem immunogenności, obecność ADA została potwierdzona w 84. dniu u 1 psa w grupie leczonej LIBRELĄ i 1 psa w grupie kontrolnej.

W badaniu skuteczności terenowej UE 281 z 287 zarejestrowanych psów z chorobą zwyrodnieniową stawów zostało ocenionych pod kątem immunogenności po otrzymaniu do 3 dawek LIBRELI. Obecność wcześniej istniejących ADA została potwierdzona u 2 z 281 psów; oba w grupie kontrolnej. Spośród pozostałych 141 psów w grupie kontrolnej obecność ADA została potwierdzona u 1 psa po otrzymaniu leczenia placebo (w 56. dniu wizyty studyjnej). Spośród 138 psów leczonych LIBRELĄ obecność ADA została potwierdzona u 2 psów po leczeniu LIBRELĄ (1 pies w 84. dniu wizyty studyjnej i 1 pies w 28. dniu wizyty studyjnej). Osiemdziesiąt dziewięć psów leczonych LIBRELĄ kontynuowało leczenie raz w miesiącu przez kolejne sześć miesięcy, a 82 z tych psów zostało ocenionych pod kątem immunogenności po otrzymaniu do 6 dodatkowych dawek LIBRELI. Obecność ADA potwierdzono u kolejnych dwóch psów.

W 6-miesięcznym badaniu bezpieczeństwa obecność przeciwciał ADA potwierdzono u 2 z 8 psów stanowiących kontrolę ujemną, a u żadnego z 24 psów, którym podano 7 dawek leku LIBRELA, nie potwierdzono obecności przeciwciał ADA.

Obserwowana częstość występowania przeciwciał dodatnich w teście jest silnie zależna od kilku czynników, w tym czułości i swoistości testu, metodologii testu, postępowania z próbką, czasu pobrania próbki, leków towarzyszących i choroby podstawowej. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko LIBRELĄ z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może nie być właściwe.

SKUTECZNOŚĆ

Wszystkie dowody, oparte na wynikach dwóch badań terenowych, potwierdzają wniosek, że lek LIBRELA jest skuteczny w zwalczaniu bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów u psów, gdy jest podawany w co najmniej dwóch dawkach w odstępie jednego miesiąca.

Przeprowadzono badanie skuteczności terenowej w USA i europejskie (UE) badanie skuteczności terenowej przy użyciu podobnego projektu badawczego. Oba badania obejmowały grupę, której podawano LIBRELĘ, oraz grupę kontroli negatywnej, której podawano sterylny roztwór soli fizjologicznej. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był sukces leczenia (Tak/Nie) w 28. dniu na podstawie oceny bólu przez właściciela mierzonej za pomocą Canine Brief Pain Inventory (CBPI).1-2 Sukces leczenia CBPI był drugorzędnym punktem końcowym w 7., 14., 42., 56. i 84. dniu. Sukces leczenia zdefiniowano jako zmniejszenie o 2 w Pain Interference Score (PIS) i 1 w Pain Severity Score (PSS) w porównaniu z dniem 0. Psy otrzymujące leczenie ratunkowe (np. z powodu braku skuteczności (LOE)) lub wycofane z powodu LOE były liczone jako niepowodzenia leczenia, począwszy od dnia ratunku lub wycofania, odpowiednio.

Podczas gdy badania miały podobne wskaźniki sukcesu w 28. dniu w grupach leczonych, którym podawano LIBRELĘ (48% i 45,2%), badania miały różnice we wskaźnikach sukcesu w grupach kontrolnych. Wskaźnik sukcesu w grupie kontrolnej w badaniu w USA wyniósł 36,1%, a wskaźnik sukcesu w grupie kontrolnej w badaniu w UE wyniósł 17,0%. Na podstawie tych wyników stwierdzono większy rozmiar efektu leczenia w badaniu w UE w porównaniu z badaniem w USA, tak że badanie w USA nie wykazało istotnej różnicy w 28. dniu. W badaniu w UE główna zmienna skuteczności była skuteczna i osiągnęła istotność statystyczną w 28. dniu (P = 0,0018).

Dane CBPI z obu badań wykazały, że większy odsetek psów osiągnął sukces w leczeniu w grupie leczonej lekiem LIBRELA w porównaniu z grupą kontrolną w 42. dniu. Ten wskaźnik sukcesu utrzymał się po trzecim podaniu w 56. dniu aż do zakończenia badania w 84. dniu. Łącznie badania w USA i UE potwierdzają skuteczność leku LIBRELA (zastrzyk bedinvetmabu) w kontrolowaniu bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów u psów, gdy jest podawany w co najmniej dwóch dawkach w odstępie jednego miesiąca.

Badanie skuteczności terenowej w USA

Przeprowadzono 84-dniowe zamaskowane, randomizowane, kontrolowane badanie terenowe w 24 amerykańskich klinikach weterynaryjnych. W badaniu wzięło udział 272 psy będące własnością klientów z objawami klinicznymi choroby zwyrodnieniowej stawów potwierdzonymi radiografią i badaniem ortopedycznym. Zapisane psy zostały zrandomizowane w równym stosunku do jednej z dwóch grup leczonych: LIBRELA (0,5 mg/kg, n = 135) lub kontrolnej (sól fizjologiczna jałowa, n = 137) i leczono je w dniach 0, 28 i 56. Wiek i masa ciała psów wynosiły odpowiednio od 1,0 do 17,0 lat i od 1,8 do 62,7 kg. Odsetek psów uznanych za skuteczne w leczeniu na podstawie oceny CBPI właściciela był większy u psów leczonych LIBRELĄ w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich ocenach. Badanie nie wykazało istotności statystycznej skuteczności w dniu 28; Jednakże różnica w odsetku powodzeń leczenia od 42. dnia wykazała efekt kliniczny w grupie LIBRELA w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 4. Badanie nr 1: Średnia procentowa sukcesu metodą najmniejszych kwadratów według dnia oceny

Dzień	Grupa	N	% sukcesu
7	LIBRELA	125	30,3
	Control	129	24,8
14	LIBRELA	129	41,4
	Control	130	30,5
28	LIBRELA	128	48,0
	Control	131	36,1
42	LIBRELA	121	54,8
	Control	126	38,9
56	LIBRELA	122	57,8
	Control	124	42,1
84	LIBRELA	118	57,1
	Control	118	33,4

Badanie skuteczności terenowej w UE

Przeprowadzono 84-dniowe zamaskowane, randomizowane, kontrolowane badanie terenowe w 26 różnych ośrodkach badawczych zlokalizowanych w Portugalii, na Węgrzech, w Irlandii i Niemczech. W badaniu wzięło udział 287 psów będących własnością klientów z objawami klinicznymi choroby zwyrodnieniowej stawów potwierdzonymi radiografią i badaniem ortopedycznym. Psy przydzielono losowo w równym stosunku do jednej z dwóch grup leczonych: LIBRELA (0,5 mg/kg, n = 141) lub kontrolnej (sól fizjologiczna jałowa, n = 146) i leczono je w dniach 0, 28 i 56. Wiek i masa ciała psów wynosiły odpowiednio od 1,0 do 17,5 lat i od 1,7 do 66,0 kg. Odsetek psów uznanych za skuteczne w leczeniu na podstawie oceny CBPI właściciela był większy w przypadku psów leczonych LIBRELĄ w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich ocenach. Badanie osiągnęło istotność statystyczną w porównaniu z grupą kontrolną w dniu 28 (główny punkt końcowy skuteczności; P = 0,0018).

Różnica w odsetku skutecznych terapii od 42. dnia nadal wykazywała efekt kliniczny w grupie LIBRELA w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 5. Badanie nr 2: Średnia procentowa sukcesu metodą najmniejszych kwadratów według dnia oceny

Dzień	Grupa	N	% sukcesu
7	LIBRELA	128	18,5
	Control	130	4,0
14	LIBRELA	132	35,7
	Control	132	9,6
28	LIBRELA	131	45,2
	Control	131	17,0
42	LIBRELA	133	53,5
	Control	134	21,4
56	LIBRELA	133	52,9
	Control	134	20,6
84	LIBRELA	129	49,9
	Control	132	24,3

DOCELOWE BEZPIECZEŃSTWO ZWIERZĄT Badanie

dotyczące marginesu bezpieczeństwa wynoszącego 6 miesięcy:

LIBRELA (wstrzyknięcie bedinvetmabu) w stężeniach 15 mg/ml i 30 mg/ml podawano podskórnie zdrowym Beagle w wieku od 11 do 12 miesięcy (8 psów w grupie) w dawkach 1 mg/kg (1X), 3 mg/kg (3X) i 10 mg/kg (10X) co 28 dni przez siedem kolejnych dawek. Grupa kontrolna (8 psów) otrzymywała sterylne zastrzyki z soli fizjologicznej. Psy ważyły 5,6–11,7 kg na początku badania.

Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w badaniach neurologicznych, temperaturze ciała, częstości akcji serca i oddechu, ciśnieniu krwi, elektrokardiografii i masie narządów. Przeprowadzono szczegółową ocenę patologiczną stawów barkowych, łokciowych, biodrowych i kolanowych.

Wymioty i miękkie stolce obserwowano we wszystkich grupach w trakcie badania. Strupy na twarzy, szyi i klatce piersiowej obserwowano we wszystkich grupach z wyjątkiem grupy 1 mg/kg. Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia obserwowano sporadycznie u 1 psa kontrolnego, 2 psów w grupie leczonej dawką 1 mg/kg, 5 psów w grupie leczonej dawką 3 mg/kg i 5 psów w grupie leczonej dawką 10 mg/kg. Jeden pies w grupie leczonej dawką 3 mg/kg miał tymczasowy, łagodny obrzęk twarzy 26 dni po pierwszej dawce, który ustąpił samistnie. Dwa psy w grupie leczonej dawką 3 mg/kg miały limfadenopatię ostrejszego dnia badania bez powiązanych wyników histopatologicznych. Jeden pies w grupie leczonej dawką 10 mg/kg miał około 2,5 cm X 3,5 cm okrągłą, wypukłą, twardą zmianę rumieniową z niewielką surowiczą-krwistą wydzieliną i łagodnymi strupami ogólnego obszaru szyjki macicy, która ustąpiła w ciągu 14 dni.

Jeden pies w grupie leczonej dawką 1 mg/kg miał wzrastającą wartość ALP w trakcie badania, która wzrosła trzykrotnie powyżej górnego zakresu referencyjnego po zakończeniu badania. Nie było korelacji makroskopowej ani histopatologicznej.

Jeden pies w grupie leczonej dawką 1 mg/kg miał łagodną martwicę chrząstki w lewej kości łokciowej i erozę chrząstki prawej kości łokciowej. Jeden pies w grupie leczonej dawką 3 mg/kg miał łagodne obustronne entezofity szyjki kości udowej obserwowane na zdjęciach rentgenowskich przed leczeniem. Na podstawie radiografii końcowej i oceny patologicznej u tego psa stwierdzono osteofit lewej panewki stawu biodrowego, łagodną przebudowę lewej panewki stawu biodrowego i poważne entezofity szyjki kości udowej. Mikroskopowo stwierdzono również łagodne do umiarkowanego zwyrodnienie chrząstki z erozją i ubytkiem proteoglikanów w lewej bliższej części kości udowej i panewce stawu biodrowego. Łagodne entezofity prawej szyjki kości udowej były tego samego stopnia co przed leczeniem. Wyniki mogą być postępem podstawowego schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego; jednak nie można wykluczyć potencjalnego związku z leczeniem.

U żadnego z psów leczonych lekiem LIBRELA nie wytworzyły się przeciwciała przeciwciekowe na skutek podania bedinvetmabu.

Dodatkowe badania bezpieczeństwa: W dwutygodniowym laboratoryjnym badaniu bezpieczeństwa osiem psów otrzymywało jednocześnie jedną podskórną iniekcję preparatu LIBRELA w górnej granicy zalecanej dawki (1 mg/kg) oraz przez czternaście dni wstrzykiwamy niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). To ograniczone badanie laboratoryjne nie dostarczyło wystarczających danych pozwalających na wyciągnięcie wniosków na temat bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania leku LIBRELA i NLPZ.

W 3-miesięcznym badaniu bezpieczeństwa laboratoryjnego z wykorzystaniem nieostatecznej formułacji bedinvetmabu podawanej w postaci zastrzyku podskórnego co miesiąc przez cztery dawki, pies, któremu podano dawkę 4 mg/kg, miał zaczerwienienie i/lub opuchnięte otarcie pyska, ze zwiększoną liczbą białych krwinek oraz podwyższonym poziomem globulin i fibrynogenu. Podczas jednego z zastrzyków, jeden pies, któremu podano dawkę 4 mg/kg, miał rumień w miejscu wstrzyknięcia o wymiarach 4 cm X 2 cm z strupem, który ustąpił; a jeden pies, któremu podano dawkę 1 mg/kg, miał rumień w miejscu wstrzyknięcia o wymiarach 3 cm X 1 cm, który ustąpił. Inny pies, któremu podano dawkę 1 mg/kg, miał rumień w miejscu wstrzyknięcia, strupy i wydzielinę śluzowo-opną przez 18 dni.

WARUNKI PRZECHOWYWANIA

LIBRELA (zastrzyk bedinvetmabu) należy przechowywać w lodówce, w temperaturze 2°–8°C (36°–46°F). Nie zamrażać. Przechowuj fiołki w ich pudełkach, aby chronić je przed długotrwałym działaniem światła. Po przebiczu zawartości fiołki należy natychmiast zużyć, a wszelkie pozostałości roztworu należy wyrzucić.

JAK DOSTARCZONO

LIBRELA jest dostępna w 5 stężeniach pakowanych w 4 ml szklane fiołki zawierające ekstrahowaną objętość 1 ml klarownego roztworu. Każda dawka jest dostępna w kartonach zawierających 2 lub 6 fiolek.

REFERENCJE

- Brown DC, Bell M, Rhodes L. Moc definicji skuteczności leczenia w przypadku stosowania Canine Brief Pain Inventory w celu oceny leczenia karprofenem w celu kontroli bólu i stanu zapalnego u psów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Amer J Vet Rsch 2013; 74(12):1467-1473.
- Brown DC, Bell M, Rhodes L. ERRATUM do: Moc definicji sukcesu leczenia, gdy Canine Brief Pain Inventory jest używany do oceny leczenia karprofenem w celu kontroli bólu i stanu zapalnego u psów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Amer J Vet Rsch 2014; 75(4):353.

Zatwierdzone przez FDA na mocy NADA # 141-562



Dystrybutor:
Zoetis Inc.
Kalamazoo, MI 49007

Zmieniono: styczeń 2025 r.

Librela™

(bedinvetmab injection)

Arkusz informacyjny dla klienta

Przed rozpoczęciem podawania psu leku LIBRELA należy zapoznać się z tymi informacjami, a także skonsultować się z lekarzem weterynarii przy każdym podaniu psu zastrzyku, ponieważ mogą one zawierać nowe informacje.

Niniejsza Karta Informacyjna dla Klienta stanowi podsumowanie i nie zastępuje instrukcji udzielonych przez lekarza weterynarii.

Jeśli nie rozumiesz jakichkolwiek informacji lub chcesz dowiedzieć się więcej na temat leku LIBRELA, skonsultuj się z lekarzem weterynarii.

Czym jest LIBRELA?

LIBRELA to lek stosowany w celu kontrolowania bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawów (artretyzmem) u psów. Jest to komercyjnie produkowane przeciwciało monoklonalne (białko), które wiąże się z innym białkiem u psa zwanym czynnikiem wzrostu nerwów (NGF). NGF może być podwyższony w stawach psów z zapaleniem stawów i jest związany z przekazywaniem wrażeń bólowych do mózgu. Kiedy LIBRELA wiąże się z NGF, zmniejsza działanie NGF.

W jaki sposób LIBRELA powinna być podawana mojemu psu?

Lek LIBRELA podaje się raz w miesiącu w postaci zastrzyku podskórnego (pod skórę) przez lekarza weterynarii.

Czego mogę oczekiwać od leczenia mojego psa lekiem LIBRELA?

- Chociaż lek LIBRELA nie leczy, nie spowalnia ani nie odwraca postępu zapalenia stawów, może łagodzić ból związany z zapaleniem stawów przez 1 miesiąc po wstrzyknięciu.
- Aby zauważyć zmniejszenie bólu u psa, może być konieczne podanie dwóch zastrzyków (w odstępie jednego miesiąca).
- Jeśli po drugim zastrzyku pies nie reaguje na leczenie w oczekiwany sposób lub nie reaguje nadal po wielokrotnych zastrzykach, należy porozmawiać z lekarzem weterynarii o alternatywnych metodach leczenia.
- Jeśli Twój pies nie miał możliwości ćwiczenia przed leczeniem, omów plan ćwiczeń z lekarzem weterynarii, aby zapobiec urazom, gdy pies wróci do aktywności.

- Przed każdym zastrzykiem skonsultuj reakcję psa na lek LIBRELA z lekarzem weterynarii, aby ustalić, czy lek LIBRELA jest skuteczny u Twojego psa i podjąć decyzję, czy pies powinien nadal go otrzymywać.

O czym powinienem porozmawiać z lekarzem weterynarii przed podaniem mojemu psu każdego zastrzyku leku LIBRELA?

Porozmawiaj ze swoim lekarzem weterynarii na temat:

- Ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania leku LIBRELA.
- Poprzednie lub obecne problemy zdrowotne Twojego psa, zwłaszcza:
 - o problemy z równowagą
 - o trudności ze staniem lub chodzeniem
 - o drgawki
 - o problemy z oddawaniem moczu

- Wszystkie leki przyjmowane przez psa, w tym leki na receptę, leki dostępne bez recepty, środki zapobiegające chorobie serca, leki przeciw pchłom i kleszczom oraz witaminy i suplementy, w tym leki ziołowe i produkty homeopatyczne.
- Jakakolwiek wcześniejsza lub bieżąca terapia przeciwciałami monoklonalnymi Twój pies otrzymał.

Jakim psom nie należy podawać leku LIBRELA?

Nie należy podawać leku LIBRELA psu:

- Jeśli Twój pies ma mniej niż 12 miesięcy.
- Jeśli planujesz rozmnażać swojego psa lub jest on w ciąży lub pielęgniarstwo.
- Jeśli u Twojego psa wystąpiły nowe problemy zdrowotne lub jego stan zdrowia uległ niedawno zmianie, przed rozpoczęciem lub kontynuacją leczenia lekiem LIBRELA mogą być zalecone dalsze badania.

Jakie są możliwe działania niepożądane leku LIBRELA?

U psów otrzymujących lek LIBRELA obserwowano następujące działania niepożądane:

- Problemy z równowagą lub trudności z chodzeniem
- Osłabienie lub trudności ze staniem
- Paraliż
 - Napady padaczkowe
- Picie większej ilości
- Częstsze oddawanie moczu
- Utrata kontroli nad pęcherzem
- Wymioty lub biegunka

Mogą wystąpić poważne skutki uboczne, z ostrzeżeniem lub bez, które w niektórych sytuacjach mogą prowadzić do zgonu.

Skontaktuj się z lekarzem weterynarii, jeżeli zaobserwujesz u swojego psa którąkolwiek z tych zmian lub jeżeli zauważysz u psa jakiegokolwiek inne zmiany, które Cię niepokoją.

Niniejsza Karta Informacyjna Klienta zawiera podsumowanie informacji o LIBRELA. Jeśli masz jakiegokolwiek pytania lub wątpliwości dotyczące LIBRELA, porozmawiaj ze swoim lekarzem weterynarii.

Aby zgłosić działania niepożądane, zadzwoń do firmy Zoetis pod numer 1-888-963-8471. Aby uzyskać dodatkowe informacje na temat zgłaszania działań niepożądanych, skontaktuj się z FDA pod numerem 1-888-FDA-VETS lub odwiedź stronę internetową www.fda.gov/reportanimalae.

Zatwierdzone przez FDA na mocy NADA #141-562

Styczeń 2025

40052086A&P