



LIBRELA
Bedinvetmab

Solução injetável subcutânea para cães

USO VETERINÁRIO

FÓRMULA:
Cada frasco de 1 mL contém:

Librela 5 mg: bedinvetmab 5 mg
Librela 10 mg: bedinvetmab 10 mg
Librela 15 mg: bedinvetmab 15 mg
Librela 20 mg: bedinvetmab 20 mg
Librela 30 mg: bedinvetmab 30 mg

DESCRIÇÃO:
Librela (bedinvetmab) é um anticorpo monoclonal terapêutico caninizado que reduz a quantidade de NGF (do inglês *nerve growth factor* – fator de crescimento neural) disponível. O NGF é um hormônio polipeptídico produzido por uma variedade de células inflamatórias e imunológicas, bem como condrócitos articulares e tem ação sobre mastócitos e células nervosas nociceptivas.

INDICAÇÕES:
Para o tratamento da dor associada à osteoartrite em cães.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO
Uso subcutâneo.

Dosagem e esquema de tratamento:
A dose recomendada é de 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal, uma vez por mês.

Cães com peso <5,0 kg: Retire assepticamente 0,1 mL/kg de um único frasco de 5 mg/ mL e administre por via subcutânea.

Para cães entre 5 e 60 kg, administrar todo o conteúdo do frasco para injetáveis (1 mL) de acordo com a tabela abaixo:

Concentração de Librela a ser administrada					
Peso do cão do cão (kg)	5	10	15	20	30
5-10	1 frasco				
10,1-20		1 frasco			
20,1-30			1 frasco		
30,1-40				1 frasco	
40,1-60					1 frasco
60,1-80				2 frascos	
80,1-100				1 frasco	1 frasco
100,1-120					2 frascos

Para cães com mais de 60 kg, é necessário o conteúdo de mais de um frasco para administrar uma dose única. Nesses casos, retire o conteúdo de cada frasco necessário na mesma seringa e administre como uma única injeção subcutânea (2 mL).

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Farmacocinética

Em estudos laboratoriais, cães adultos saudáveis receberam bedinvetmab em doses variando de 0,2 a 12 mg/kg, a AUC e a Cmax aumentaram quase na proporção da dose. Na dose clínica (0,5-1 mg/kg), a biodisponibilidade subcutânea do bedinvetmab foi de 83,5% ± 15,8%, os níveis séricos máximos de fármaco foram observados 2-7 dias após a administração e a meia-vida foi de 12,6 ± 1,9 dias. Nos estudos de eficácia e segurança de campo (0,5-1 mg/kg) em cães com OA de ocorrência natural, a meia-vida do bedinvetmab foi de 19,1 ± 8,3 dias.

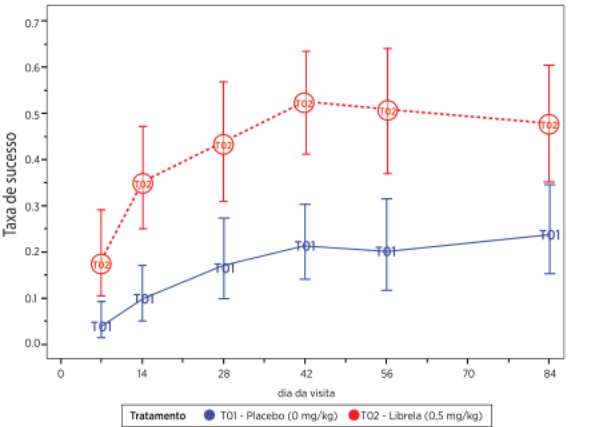
MODO DE AÇÃO

O NGF medeia a sinalização da dor através dos nervos nociceptores. Ativa uma variedade de vias em nociceptores, incluindo canais iônicos, o potencial receptor vanilóide do receptor transitório (TRPV1) e neurotransmissores secundários, incluindo a substância P e o fator neurotrófico derivado do cérebro [1]. O anticorpo neutralizante bedinvetmab inibe os sinais de dor em cães e tem uma duração de efeito de aproximadamente quatro semanas.

EFICÁCIA

Um estudo mascarado de 84 dias foi realizado em 26 locais diferentes localizados em Portugal (n = 9), Hungria (n = 8), Irlanda (n = 6) e Alemanha (n = 3). O estudo incluiu 287 cães com sinais clínicos de osteoartrite (OA) confirmados por um escore de gravidade da dor (PSS) e um escore de interferência da dor (PIS) ≥ 2 no Breve Inventário de Dor Canina (CBPI) e no exame ortopédico. Os cães foram divididos aleatoriamente em um dos dois grupos de tratamento: controle negativo (solução salina: 146 cães) e T02 = 0,5-1 mg/kg Produto Veterinário em Investigação (LIBRELA: 141 cães) em uma proporção de 1:1 administrada por via subcutânea nos dias 0, 28 e 56. O *endpoint* primário de eficácia foi o sucesso do tratamento (Sim/Não) no dia 28, com base na avaliação da dor medida pelo proprietário com uso do Breve Inventário de Dor Canina (CBPI). O sucesso do tratamento foi definido como uma redução de ≥2 no PIS e ≥1 no PSS vs dia 0. Cães que recebem tratamento de resgate (por exemplo, por falta de eficácia - FDE ou retirados por FDE foram contados como falhas no tratamento a partir do dia do resgate ou retirada, respectivamente. Uma proporção significativamente maior de cães tratados com LIBRELA (43,5%) alcançou sucesso no tratamento versus placebo (16,9%) no dia 28 (P = 0,0017).

Figura 1. Gráfico de Figura de Mínimos Quadrados Transformados e Intervalos de Confiança - CBPI avalia o sucesso do tratamento.



Observe que os grupos circulados indicam diferença significativa de T01 (CP) no nível de significância de 0,05.

O sucesso do tratamento foi analisado separadamente para cada um dos pontos de tempo restantes (isto é, dias 7, 14, 42, 56 e 84) usando o mesmo método descrito acima para o parâmetro de eficácia primário. A proporção máxima de cães que alcançaram sucesso no tratamento foi observada no dia 42 (52,6%) e alcançou o platô nos dias 56 e 84, atingindo taxas de sucesso no tratamento de 50,8% e 48,2%, respectivamente. Os efeitos do tratamento no grupo negativo controlado (T01) variaram entre 16,9% e 23,5% entre o dia 28 e o dia 84. As variáveis PSS e PIS foram significativamente diferentes (P≤0,0026) entre os grupos de tratamento T01 e T02 em todos os momentos avaliados durante o estudo (ou seja, dias 7, 14, 28, 42, 56 e 84).

A porcentagem de melhora na impressão geral da qualidade de vida (QV) foi numericamente maior no grupo tratado com LIBRELA em comparação ao controle negativo em todas as visitas de estudo (ou seja, dias 7, 14, 28, 42, 56 e 84). No dia 28, dia da avaliação primária da eficácia deste estudo, a porcentagem de melhora na QV geral foi de 60,0% para os cães tratados com LIBRELA, em comparação com 31,5% nos cães tratados com placebo. Semelhantemente ao observado na taxa de sucesso do tratamento com CBPI, a melhora máxima na QV geral do grupo T02 foi observada na visita do dia 42 (dia 42: T02 = 63,4% vs T01 = 37,2%).

O aumento da QV é mantido durante todo o estudo até o dia 84. Os resultados numéricos calculados para os dias 56 e 84, após a administração da terceira dose, foram muito semelhantes aos relatados para o dia 42 (ou seja, dia 56: T02 = 62,9% vs T01 = 38,9%; e dia 84: T02 = 59,4% vs T01 = 42,9%).

SEGURANÇA

Librela foi administrado a cães Beagle saudáveis de 11 a 12 meses de idade (8 cães por grupo) nas doses de 1 mg/kg (1X), 3 mg/kg (3X) e 10 mg/kg (10X) a cada 28 dias por sete doses consecutivas e foi bem tolerado. O grupo controle (8 cães) recebeu injeções salinas. As injeções foram bem toleradas. Não foram observadas alterações significativas relacionadas ao bedinvetmab entre os cães no que se refere a administração do produto, exame físico, exames clínico e neurológico, peso corporal, consumo alimentar, temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial (sistólica, diastólica e média), patologia clínica (hematologia, coagulação e bioquímica sérica), eletrocardiografia, pesos de órgãos, patologia macroscópica, histopatologia, incluindo avaliação patológica detalhada das estruturas articulares (ombro, cotovelo, quadril, joelho) e tecidos do sistema imunológico. Nenhum dos animais tratados com bedinvetmab desenvolveu anticorpos antidrogas devido à administração de bedinvetmab. O estudo demonstrou que o bedinvetmab em 1, 3 e 10 vezes a dose máxima recomendada de 1 mg/kg foi bem tolerado em cães de laboratório saudáveis.

Num segundo estudo em cães Beagle saudáveis e normais sem osteoartrite, a segurança de bedinvetmab (1 mg/kg; 1 dose) foi avaliada quando um anti-inflamatório não esteroide (carprofeno, 4,4 mg/kg, SC, a cada 24 h) foi administrado simultaneamente por 2 semanas.

Os grupos controle incluíram tratamentos somente com solução salina, apenas bedinvetmab e apenas carprofeno. O ponto final primário de segurança foi a avaliação detalhada da patologia das estruturas articulares (ombro, cotovelo, quadril, joelho). Não houve diferenças entre nenhum dos tratamentos e controles apenas com solução salina no estudo. O estudo demonstrou que a administração simultânea de bedinvetmab a 1 mg/kg/dia por via subcutânea com carprofeno a 4,4 mg/kg/dia por 2 semanas foi bem tolerada e não mostrou qualquer indicação de efeitos adversos nas articulações de cães Beagle de laboratório saudáveis.

CONTRAINDICAÇÕES

Não use em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Não use em cães com menos de 12 meses de idade. Não use em animais destinados à reprodução. Não use em fêmeas prenhes ou lactantes.

EFEITOS INDESEJADOS

Librela pode induzir anticorpos antidroga transitórios ou persistentes. A indução de tais anticorpos pode reduzir a eficácia do produto.

AVISOS E PRECAUÇÕES

O produto deve parecer límpido a levemente opalescente, sem partículas visíveis.

Precauções especiais para uso em animais:

Embora as reações de hipersensibilidade não tenham sido observadas em estudos clínicos, uma reação de hipersensibilidade, caso ocorra, deve tratada adequadamente.

Precauções especiais a serem tomadas pela pessoa que administra o medicamento:

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, podem potencialmente ocorrer no caso de autoinjeção acidental. A autoinjeção acidental pode resultar em uma resposta imune ao Librela. Não se espera que a injeção e a resposta imune inicial cause efeitos adversos; no entanto, autoadministração repetida pode aumentar o risco de reações de hipersensibilidade.

A autoinjeção acidental de Librela em uma mulher grávida ou amamentando pode ser um risco para o feto ou para o recém-nascido lactante. Consulte um médico se ocorrer autoinjeção.

Em caso de autoinjeção acidental, consulte um médico imediatamente e mostre a bula ou o rótulo do produto para o médico.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação:

Não foram observadas interações medicamentosas em estudos de campo nos quais Librela foi administrado concomitantemente com medicamentos veterinários, como parasiticidas, suplementos nutricionais, antimicrobianos, antissépticos tópicos com ou sem corticosteroides, anti-histamínicos e vacinas.

Em um estudo laboratorial de 2 semanas de duração, Librela não provocou efeitos adversos quando co-administrado com um produto anti-inflamatório não esteroide.

Se uma vacina for administrada ao mesmo tempo em que o tratamento com Librela, a vacina deve ser administrada em um local diferente do da administração de Librela.

Não misture Librela na mesma seringa com qualquer outro medicamento veterinário.

REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos observados foram considerados os esperados para uma população de cães com OA e ocorreram com uma frequência semelhante nos grupos tratados com Librela e placebo, exceto a frequência relatada de dor nas articulações no grupo controle negativo que foi de 15,4% (n= 22) vs 2,2% (n= 3) no grupo tratado com Librela. O resumos das análises estatísticas dos dados de patologia clínica não revelaram efeitos que parecessem clinicamente significativos ou biologicamente importantes. Não houve reações imediatas de hipersensibilidade (alérgicas). Houve uma possível reação transiente no local da injeção em um cão por grupo de tratamento.

APRESENTAÇÕES

Librela 5 mg: caixa com 1, 2 ou 6 frascos com 1 mL.
Librela 10 mg: caixa com 1, 2 ou 6 frascos com 1 mL.
Librela 15 mg: caixa com 1, 2 ou 6 frascos com 1 mL.
Librela 20 mg: caixa com 1, 2 ou 6 frascos com 1 mL.
Librela 30 mg: caixa com 1, 2 ou 6 frascos com 1 mL.

ARMAZENAMENTO

Armazenar o produto sob refrigeração (2 a 8 °C), em sua embalagem original e protegido da luz. Não congelar.

Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

Venda sob prescrição e aplicação sob orientação do médico-veterinário.

Licenciados no Ministério da Agricultura:

Librela 5 mg - licença sob o nº SP 000072-8.000021
Librela 10 mg - licença sob o nº SP 000072-8.000020
Librela 15 mg - licença sob o nº SP 000072-8.000019
Librela 20 mg - licença sob o nº SP 000072-8.000022
Librela 30 mg - licença sob o nº SP 000072-8.000018

Responsável Técnico:

Renato Beneduzzi Ferreira
CRMV SP nº 1.695

Proprietário:

Zoetis Inc.
333 Portage Street – Kalamazoo, MI – EUA

Fabricante:

Zoetis Belgium S.A.
Rue Laid Burniat 1, Louvain-La-Neuve, 1348, Bélgica ium S.A.

Representante Exclusivo no Brasil, Importador e Distribuidor:

Zoetis Indústria do Produtos Veterinários Ltda.
Rua Luiz Fernando Rodriguez, 1701
Campinas – SP – CEP 13064-798

SAC 0800 011 1919

PRODUTO IMPORTADO

REFERÊNCIAS:

- Cattaneo A. Tanezumab, um mAb humanizado recombinante contra o fator de crescimento nervoso para o tratamento de dor aguda crônica. Opinião Atual em Molecular Therapeutics 2010; 12: 94-106.
- Helti FF, Rosenthal A, Walicke PA, et al. Nova classe de drogas baseada no antagonismo do NGF. Trends in Pharmacological Sciences2006; 27: 85-91.
- Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab para o tratamento da dor da osteoartrite do joelho. New England Journal of Medicine 2011; 363: 1521-1531.