

VDD Version date June 27, 2024



<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022740	New Material No. <b>4 0 0 3 4 1 5 3</b>	Description <b>Box Librela 5mg 2x1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512656</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing B087	Dimensions (mm) 54 x 28 x 60	Colors CMYK VARNISH			
Additional Info. New launch		Datamatrix Check NA NA		Barcode Check 694254004640	
GTIN <b>NA</b>	Date & Version No. 24/03/2021 - V2	Font Size 6 pt	Klep / Control Lines 10-1 / 27-1		

VDD Version date June 27, 2024



<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022765	New Material No. <b>40034154</b>	Description <b>Box Librela 10mg 2x1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512657</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing B087	Dimensions (mm) 54 x 28 x 60	Colors CMYK VARNISH			
Additional Info. New launch		Datamatrix Check NA NA		Barcode Check 694254004657	
GTIN <b>NA</b>	Date & Version No. 24/03/2021 - V2	Font Size 6 pt	Klep / Control Lines 10-1 / 29-1		

VDD Version date June 27, 2024



<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022768	New Material No. <b>40034155</b>	Description <b>Box Librela 15mg 2x1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512658</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing B087	Dimensions (mm) 54 x 28 x 60	Colors CMYK VARNISH			
Additional Info. New launch		Datamatrix Check NA NA		Barcode Check 694254004664	
GTIN <b>NA</b>	Date & Version No. 24/03/2021 - V2	Font Size 6 pt	Klep / Control Lines 10-1 / 31-1		

VDD Version date June 27, 2024



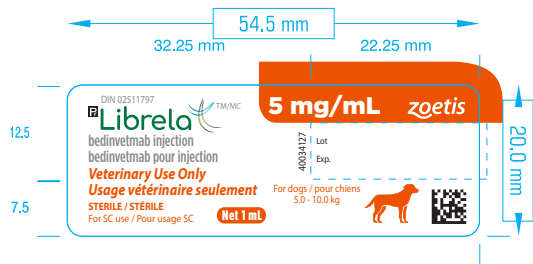
<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022769	New Material No. <b>4 0 0 3 4 1 5 6</b>	Description <b>Box Librela 20mg 2x1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512659</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing B087	Dimensions (mm) 54 x 28 x 60	Colors CMYK VARNISH			
Additional Info. New launch		Datamatrix Check NA NA		Barcode Check 694254004671	
GTIN <b>NA</b>	Date & Version No. 24/03/2021 - V2	Font Size 6 pt	Klep / Control Lines 10-1 / 33-1		

VDD Version date June 27, 2024



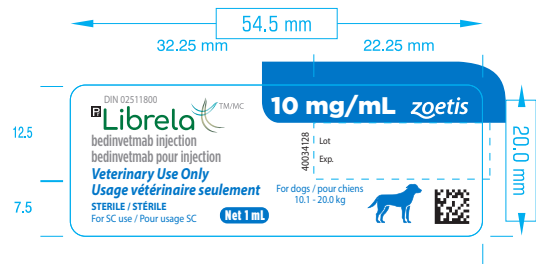
<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022770	New Material No. <b>4 0 0 3 4 1 5 7</b>	Description <b>Box Librela 30mg 2x1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512660</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing B087	Dimensions (mm) 54 x 28 x 60	Colors CMYK VARNISH			
Additional Info. New launch		Datamatrix Check NA NA		Barcode Check 694254004688	
GTIN <b>NA</b>		Date & Version No. 24/03/2021 - V2	Font Size 6 pt	Klep / Control Lines 10-1 / 35-1	

VDD Version date June 27, 2024



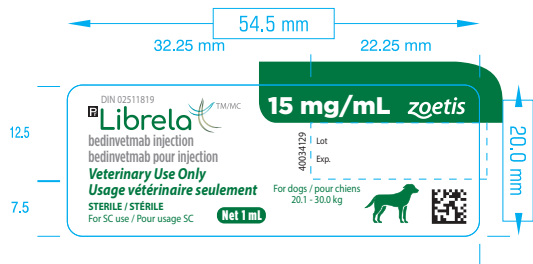
<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022740	New Material No. <b>4 0 0 3 4 1 2 7</b>	Description <b>Label Librela 5mg 1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512650</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing L099-B	Dimensions (mm) 20 x 54,5	Colors			
Additional Info. New launch		BLACK	PMS 166C	PMS 7732C	PMS 2300C
		PMS 7711C	PMS Cool Gray 8C		
		Datamatrix Check		Barcode Check	
		40034127	NA	NA	
		NA	NA		
GTIN <b>NA</b>		Date & Version No. 24/03/2021-v2	Font Size 4 pt -> 6pt	Klep / Control Lines NA	

VDD Version date June 27, 2024



<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022765	New Material No. <b>4 0 0 3 4 1 2 8</b>	Description <b>Label Librela 10mg 1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512651</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing L099-B	Dimensions (mm) 20 x 54,5	Colors			
Additional Info. New launch		BLACK	PMS 3005C	PMS 7732C	PMS 2300C
		PMS 7711C	PMS Cool Gray 8C		
		Datamatrix Check		Barcode Check	
		40034128	NA	NA	
		NA	NA		
GTIN <b>NA</b>		Date & Version No. 24/03/2021-v2	Font Size 4 pt -> 6pt	Klep / Control Lines NA	

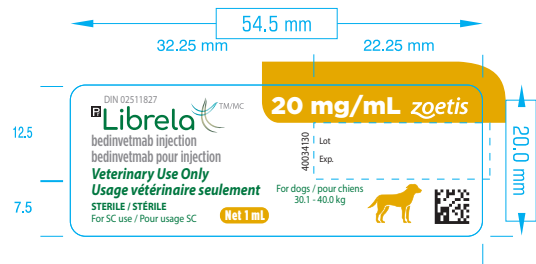
VDD Version date June 27, 2024



<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022768	New Material No. <b>4 0 0 3 4 1 2 9</b>	Description <b>Label Librela 15mg 1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512652</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing L099-B	Dimensions (mm) 20 x 54,5	Colors			
Additional Info.		BLACK	PMS 7732C	PMS 2300C	PMS 7711C
New launch		Datamatrix Check		Barcode Check	
		40034129	NA	NA	
		NA	NA		
GTIN <b>NA</b>		Date & Version No. 24/03/2021-v2	Font Size 4 pt -> 6pt	Klep / Control Lines NA	

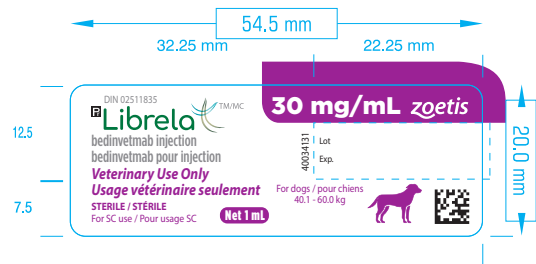


VDD Version date June 27, 2024



<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022769	New Material No. <b>4 0 0 3 4 1 3 0</b>	Description <b>Label Librela 20mg 1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512653</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing L099-B	Dimensions (mm) 20 x 54,5	Colors			
Additional Info.		BLACK	PMS 110C	PMS 7732C	PMS 2300C
New launch		PMS 7711C	PMS Cool Gray 8C		
		Datamatrix Check		Barcode Check	
		40034130	NA	NA	
		NA	NA		
GTIN <b>NA</b>		Date & Version No. 24/03/2021-v2	Font Size 4 pt -> 6pt	Klep / Control Lines NA	

VDD Version date June 27, 2024



<b>zoetis</b>		<b>Artwork Center: LLN</b>		AWC Representative Cécile Gavage	Plant Name / Code LLN / BE00
QN / Project No. <b>200010173</b>	FG Material No. 10022770	New Material No. <b>4 0 0 3 4 1 3 1</b>	Description <b>Label Librela 30mg 1ml</b>		
DIR No. / Version No. <b>512654</b>		Old Material No. NA	Countries <b>CA</b>		
TM / Dieline / Drawing L099-B	Dimensions (mm) 20 x 54,5	Colors			
Additional Info. New launch		BLACK	PMS 254C	PMS 7732C	PMS 2300C
		PMS 7711C	PMS Cool Gray 8C		
		Datamatrix Check		Barcode Check	
		40034131	NA	NA	
		NA	NA		
GTIN <b>NA</b>		Date & Version No. 24/03/2021-v2	Font Size 4 pt -> 6pt	Klep / Control Lines NA	

## CLIENT INFORMATION SHEET FOR LIBRELA (BEDINVETMAB INJECTION)

Review the following information with your veterinarian each time your dog receives an injection of Librela®. This information provides a summary and does not take the place of instructions from your veterinarian. For additional information on Librela, including administration, cautions & warnings, please refer to the product insert.

### What is Librela?

Librela is indicated to alleviate pain associated with arthritis. Librela (bedinvetmab injection) is a monoclonal antibody targeting a protein that stimulates arthritis pain in dogs called Nerve Growth Factor (NGF). Librela is administered by monthly subcutaneous injections under the supervision of a veterinarian.

### What can I expect from my dog's treatment with Librela?

- While there is no cure for arthritis, Librela can alleviate arthritis pain for 1-month post-injection .
- If your dog has not been able to properly exercise prior to treatment due to its clinical condition, it is recommended to gradually (over a few weeks) increase their amount of exercise (to prevent injury).
- Note that it may take two monthly injections to reach effective pain reduction, discontinuation prior to the second treatment may not result in maximum pain reduction. If the response to treatment is not as desired after the second injection or subsequent injections talk to your veterinarian about alternative treatments.

### What should I discuss with my veterinarian?

- Any signs of pain you have observed (change in level of activity, limping, stiffness, mood).
- The importance of weight control and exercise in the management of arthritis pain.
- The general health status of my pet.
- The risks and benefits of using a monoclonal antibody.
- All medicines that you are giving your pet or plan to give your pet, including those you can get without a prescription, and nutritional supplements.
- If your pet is or will be breeding, pregnant or lactating.

### Dogs should not be given Librela:

- If your dog is less than 12 months of age.
- If you have plans to breed your dog or they are pregnant or lactating.
- If your dog has had an allergic reaction while receiving Librela (anaphylaxis, itchy skin, facial swelling).
- If their current health status is not well understood or has changed recently. In this case, further tests may be recommended prior to starting Librela.

### What possible side effects could occur from the use of Librela?

**The following clinical signs have been reported in dogs receiving Librela. These signs may indicate your pet is having a problem with Librela or may have another medical problem.**

- Decreased appetite
- Lethargy
- Balance problems or incoordination
- Drinking more, urinating more or urinary incontinence
- Diarrhea or vomiting.

**It is important to contact your veterinarian if you observe any sign of illness or intolerance in your dog. Additional diagnostics may be recommended to determine the underlying cause.**

**Severe reactions such as anaphylaxis require emergency treatment by your veterinarian.**

Distributed by:  
Zoetis Canada Inc.  
Kirkland QC H9H 4M7

Zoetis® and Librela are registered trademarks of Zoetis or its licensors.  
©2024 Zoetis Services, LLC. All rights reserved.

LIBRELA

**Package Insert**

DIN 02511797, DIN 02511800

DIN 02511819, DIN 02511827

DIN 02511835

** LIBRELA®**

**bedinvetmab injection**

*Veterinary Use Only*

**Canine anti-Nerve Growth Factor monoclonal antibody for dogs**

**STERILE**

**DESCRIPTION:**

LIBRELA® is an injectable solution containing bedinvetmab (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg or 30 mg per mL) as the active ingredient. The product does not contain a preservative. Bedinvetmab is a canine therapeutic monoclonal antibody that neutralizes Nerve Growth Factor (NGF).

**INDICATIONS:**

LIBRELA is indicated for the alleviation of pain associated with osteoarthritis in dogs.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION:**

The recommended dosage of LIBRELA is 0.5-1.0 mg/kg body weight, administered subcutaneously once monthly as needed.

**Dosing Information**

**Dogs weighing <5.0 kg:**

Aseptically withdraw 0.1 mL/kg from a single 5 mg vial and administer subcutaneously.

**Dogs weighing ≥5.0 kg:**

For dogs weighing 5.0-60.0 kg, aseptically withdraw 1 mL from the appropriate strength vial according to the dosing table below and administer subcutaneously.

For dogs weighing >60.0 kg, the contents of more than one strength or vial are required to be administered as a single dose. In those cases, withdraw the content from each required vial into the same syringe and administer as a single subcutaneous injection.

# LIBRELA

## Dosing Table

Number and Strength (mg) of LIBRELA vials to be administered									
Dog's weight in kg	5 mg/mL		10 mg/mL		15 mg/mL		20 mg/mL		30 mg/mL
5.0 to 10.0	1 vial								
10.1 to 20.0			1 vial						
20.1 to 30.0					1 vial				
30.1 to 40.0							1 vial		
40.1 to 60.0									1 vial
60.1 to 80.0							2 vials		
80.1 to 100.0							1 vial	+	1 vial
100.1 to 120									2 vials

### CONTRAINDICATIONS:

Do not administer to dogs with known hypersensitivity to bedinvetmab.

Do not use in breeding, pregnant, or lactating dogs.

Do not use in dogs less than 12 months of age.

### CAUTIONS:

- Administration of monoclonal antibodies may be associated with hypersensitivity reactions and delayed hypersensitivity reactions. If anaphylaxis or other hypersensitivity reaction occurs, discontinue use and institute appropriate therapy.
- Since it may take two (2) monthly injections to reach effective pain reduction, discontinuation prior to the second treatment may not result in maximum pain reduction (see **EFFICACY** section). If the response to treatment is not as desired after the second dose, the veterinarian should consider alternative treatments.
- This drug may induce transient or persistent anti-drug antibodies. The induction of such antibodies is uncommon and may have no effect or may result in a decrease in efficacy in animals that responded to treatment previously (see **IMMUNOGENICITY** section).
- There is no safety data on the concurrent long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and bedinvetmab in dogs. In clinical trials in humans, rapidly progressive osteoarthritis has been reported in patients receiving humanized anti-NGF monoclonal antibody therapy. The incidence of these events increased with high doses and in those human patients that received long-term (more than 90 days) NSAID therapy concomitantly with an anti-NGF monoclonal antibody. Dogs have no reported equivalent of human rapidly progressive osteoarthritis.
- If a vaccine(s) is to be administered at the same time as treatment with LIBRELA, they should be administered in different sites.
- The safety of bedinvetmab in skeletally immature (12-18 months of age) large breed dogs has not been evaluated.

## LIBRELA

- Where a dog has not been able to properly exercise prior to treatment due to its clinical condition, it is recommended that the dog is gradually (over a few weeks) allowed to increase their amount of exercise (to prevent overexercise by some dogs).

### **WARNINGS:**

- Keep out of reach of children.
- Wash hands after use.
- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, could potentially occur in the case of accidental self-injection.
- Studies conducted on nonhuman primates with human antibodies against Nerve Growth Factor have shown evidence of reproductive and developmental toxicity. Pregnant women, women trying to conceive, and breastfeeding women should take extreme care to avoid accidental self-injection or needle stick injuries.
- In case of accidental self-injection, seek medical attention immediately and show the product label to the physician.

### **ADVERSE REACTIONS:**

Although not all adverse reactions are 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. The adverse events have been reported rarely and very rarely and are listed by body system, in decreasing order of frequency:

- Adverse events reported rarely (in at least 1 but not more than 10 animals in 10,000 animals treated):

Systemic disorders: lack of efficacy, polydipsia, death, lethargy, anorexia.

Neurological disorders: ataxia.

Renal and urinary tract disorders: polyuria, urinary incontinence.

Digestive tract disorders: diarrhea, vomiting.

- Adverse events reported very rarely (in less than 1 in 10,000 animals treated):

Neurological disorders: seizure.

Investigations: elevated liver enzymes, decreased urine concentration, anemia (not otherwise specified), elevated blood urea nitrogen (BUN).

Immune system disorders: anaphylaxis, hypersensitivity reaction, immune-mediated hemolytic anemia, immune-mediated thrombocytopenia.

The clinical safety of LIBRELA administered at 28-day intervals was assessed in two masked, controlled 84-day (3-month) field studies, one in the US and one in Europe, evaluating the efficacy and safety of LIBRELA for the alleviation of pain associated with osteoarthritis.

In the US field study, enrollment included 272 dogs: 135 dogs treated with LIBRELA and 137 dogs treated with sterile saline (0.9% sodium chloride) as the placebo control. A total of 79 dogs (58.5 %) treated with LIBRELA and 86 dogs (62.8%) treated with the placebo reported an adverse event during the study.

### **Adverse Reactions Reported in the US Field Study**

## LIBRELA

<b>Clinical signs* that occurred in &gt;2.0% of the bedinvetmab group</b>	<b>LIBRELA (n=135 dogs)</b>	<b>Placebo (n=137 dogs)</b>
Urinary tract infection	11.1 %	8.0 %
Otitis externa	9.6 %	14.6%
Bacterial skin infection	8.1%	6.6%
Dermatitis	7.4%	5.8%
Lack of efficacy	6.7%	6.6%
Dermal mass	5.9%	3.6%
Diarrhea	5.2%	8.0%
Lameness	4.4%	5.8%
Erythema	4.4%	3.6%
Anorexia	3.0%	5.1%
Vomiting	3.0%	4.4%
Pruritus	3.0%	3.6%
Alopecia local	3.0%	2.9%
External parasites	3.0%	2.2%
Dermal cyst(s)	3.0%	1.5%
Inappropriate urination	3.0%	0.7%
Lethargy	2.2%	8.0%
Cough	2.2%	3.6%
Skin lesion	2.2%	2.2%
Conjunctivitis	2.2%	1.5%
Tooth disorder	2.2%	1.5%
Dysuria	2.2%	0.7%
Histiocytoma	2.2%	0.0%

\*A clinical sign may have occurred more than once in a dog; only the first occurrence was counted.

In the EU field study, enrollment included 272 dogs: 141 dogs treated with LIBRELA and 146 dogs treated with sterile saline (0.9% sodium chloride) as the placebo control. A total of 26 dogs (18.8%) treated with LIBRELA and 40 dogs (28.0%) treated with the placebo reported an adverse event during the study.

#### Adverse Reactions Reported in the EU Field Study

<b>Clinical signs* that occurred in &gt;2.0% of the bedinvetmab group</b>	<b>LIBRELA (n=138 dogs)</b>	<b>Placebo (n=143 dogs)</b>
Lethargy	3.6%	0.0%
Vomiting	2.9%	0.7%
Joint pain	2.2%	15.4%
Lameness	2.2%	0.7%
Anorexia	2.2%	0.0%
Cough	2.2%	0.7%
Lack of efficacy	2.1%	13.0%

## LIBRELA

\*A clinical sign may have occurred more than once in a dog; only the first occurrence was counted.

Of the 89 dogs enrolled in the 6 month open label EU continuation study without a placebo group, three dogs, aged 13, 15 and 16 years were diagnosed with Leydig cell tumors; 1 dog had a fractured coronoid process and another dog had a supracondylar fracture and there were two dogs with mild or moderate proprioceptive deficits not considered to be related to osteoarthritis. The causality for these events was not determined.

To report adverse reactions, call Zoetis Canada Inc. at 1-800-461-0917.

### **CLINICAL PHARMACOLOGY:**

#### ***Pharmacokinetics***

In a 6-month laboratory study of healthy, adult Beagles administered LIBRELA at monthly doses of 1, 3 and 10 mg/kg, AUC and  $C_{max}$  increased nearly in proportion to dose. With an elimination half-life of 10 days in the 1 mg/kg group, steady-state should be achieved after 2 doses (56 days = 5.0 half-lives) with 15% accumulation. In a laboratory pharmacokinetic study at the clinical label dosage (0.5-1.0 mg/kg), peak serum drug levels were observed at 2-7 days after subcutaneous dosing, the bioavailability relative to an intravenous dose was approximately 84%, and the elimination half-life was approximately 13 days.

In a field effectiveness study at the label dose in dogs with osteoarthritis, the half-life averaged  $19 \pm 8$  days. Steady-state was achieved after 2 doses.

The metabolic pathway of LIBRELA has not been characterized. As a fully canine IgG monoclonal antibody, LIBRELA is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in a manner similar to endogenous IgG.

### **EFFICACY:**

The efficacy and safety of three (3) sequential monthly doses of LIBRELA administered subcutaneously (SC) were evaluated for the alleviation of pain associated with osteoarthritis in client-owned dogs in two separate randomized, negative-controlled, double-masked, multicenter dose confirmation studies conducted in parallel in the United States and Europe.

Dogs were randomized in each study at an intended equal ratio into one of two treatment groups: LIBRELA (0.5 mg/kg [range, 0.5-1.0 mg/kg]) or negative control (0.9% sodium chloride). The primary efficacy endpoint for each study was treatment success (Yes/No) at Day 28 based on owner assessment of pain measured on the Canine Brief Pain Inventory (CBPI) and veterinary categorical assessments. CBPI treatment success was a secondary endpoint in each study at Days 7, 14, 42, 56 and 84. Treatment success was defined as a reduction of  $\geq 2$  in CBPI Pain Interference Score (PIS) and  $\geq 1$  in CBPI Pain Severity Score (PSS) vs. Day 0. Dogs receiving rescue treatment (e.g., for lack of efficacy (LOE)) or withdrawn for LOE were counted as treatment failures starting on the day of rescue or withdrawal, respectively. All hypothesis tests were conducted at a 2-sided 0.05 significance level.

### **US FIELD STUDY**



## LIBRELA

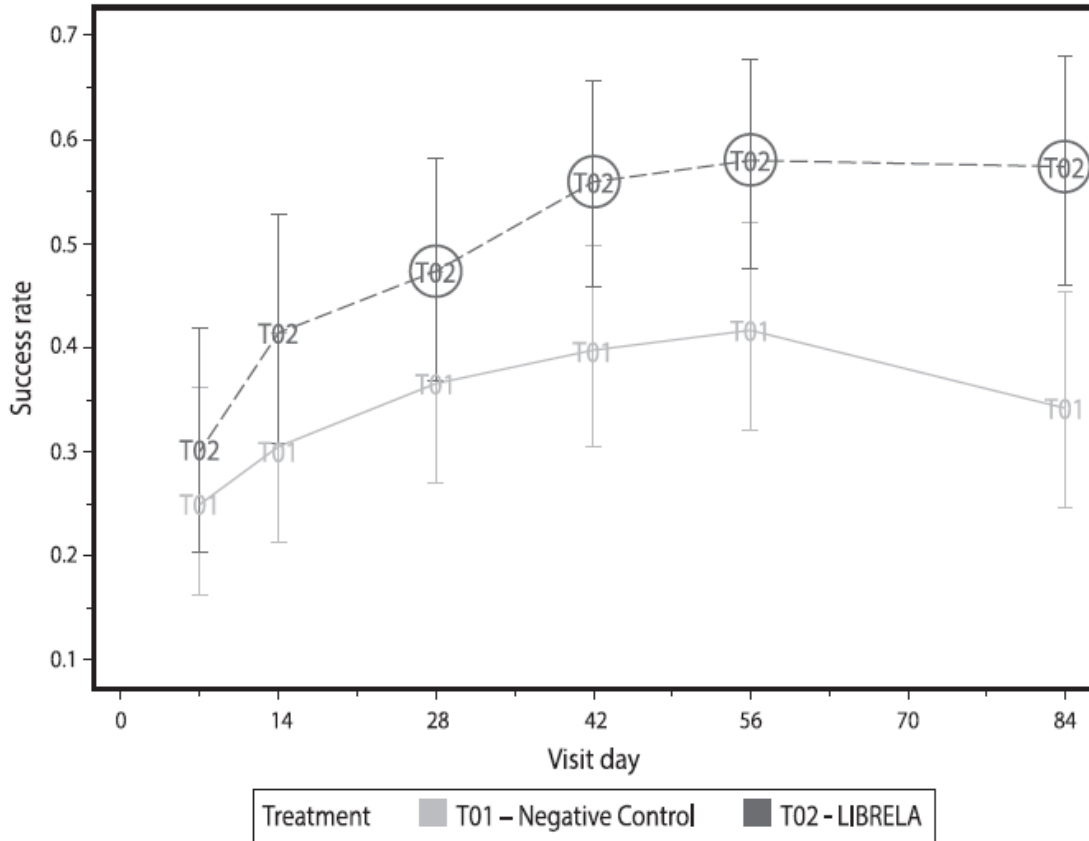
Two hundred and seventy-two dogs (LIBRELA, n=135; negative control, n=137) from 24 veterinary practices in the United States were enrolled in this clinical field trial. Dog age and body weight ranged from 1.0 - 17.0 years (mean, 9.5 years) and 1.8 - 62.7 kg (mean, 28.3 kg), respectively.

A significantly greater proportion of LIBRELA-treated dogs (47.4%) achieved treatment success compared with that of the negative control dogs (36.6%) at Day 28 (P=0.0410). Thus, the primary efficacy endpoint was met. In addition, a significantly greater proportion of LIBRELA-treated dogs achieved treatment success compared with that of the negative control dogs at Day 42 (55.9% vs. 39.8%; P=0.0143), Day 56 (58.0% vs. 41.7%; P=0.0193) and Day 84 (57.4% vs. 34.2%; P=0.0026). The maximum treatment response was observed on Day 56 of the study.

Mean PIS and PSS scores in the LIBRELA vs. negative control groups were significantly lower beginning at Day 14 and Day 28, respectively, through Day 84. The percentage of dogs with improvement in CBPI overall impression of quality of life vs. Day 0 was observed higher in the LIBRELA vs. negative control groups from Day 7 through Day 84; the difference vs. negative control improved after each of 3 sequential monthly doses: Day 7 (44.0% vs. 27.9%), Day 14 (46.8% vs. 33.6%), Day 28 (51.7% vs. 38.7%), Day 42 (61.7% vs. 42.0 %), Day 56 (61.7% vs. 37.1%), Day 84 (65.5% vs. 40.4%), respectively.

### **Figure 1. US Field Study Canine Brief Pain Inventory (CBPI) Assessments - Analysis of Treatment Success: Plot of Back-Transformed Least Squares Means and Confidence Intervals**

## LIBRELA



Circled groups indicate significant difference from sterile saline at 0.05 level

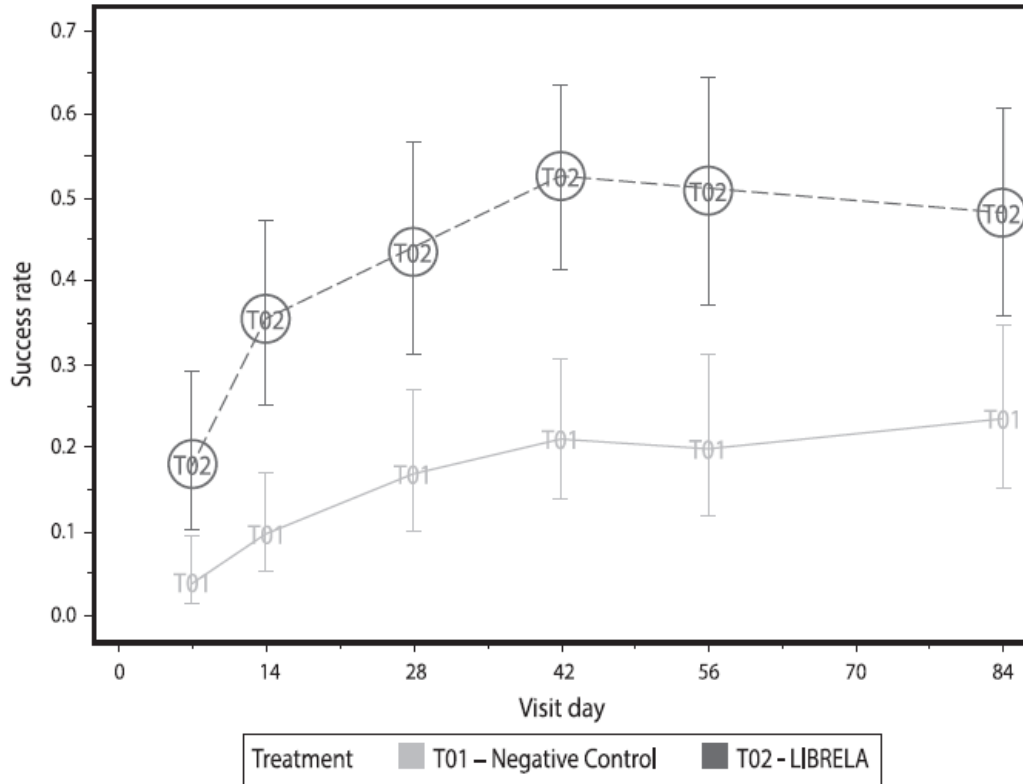
## EU FIELD STUDY

Two hundred and eighty-seven dogs from 26 veterinary practices in Europe were enrolled (LIBRELA, n=141; negative control, n=146) in this clinical field trial. Dog age and body weight ranged from 1.0 - 17.5 years (mean, 8.9 years) and 1.7 – 66.0 kg (mean, 26.7 kg), respectively.

A significantly greater proportion of LIBRELA-treated dogs (43.5%) achieved treatment success compared with that of the negative control dogs (16.9%) at Day 28 (P=0.0017). Thus, the primary efficacy endpoint was met. In addition, a significantly greater proportion of LIBRELA-treated dogs achieved treatment success compared with that of the negative control dogs at Day 7 (17.8% vs. 3.8%; P=0.0017), Day 14 (35.5% vs. 9.7%; P<0.0001), Day 42 (52.6% vs. 21.1%; P=0.0001), Day 56 (50.8% vs. 19.9%; P=0.0002) and Day 84 (47.8% vs. 23.6%; p=0.0034). The maximum treatment response was observed on Day 42 of the study.

Mean PIS and PSS scores were significantly lower at Days 7, 14, 28, 42, 56 and 84 (P<0.0026) for the LIBRELA-treated dogs. The percentage of dogs with improvement in the CBPI overall impression of quality of life vs. Day 0 was higher in the LIBRELA group compared to the negative control group from Day 7 through Day 84: Day 7 (35.7% vs. 20.0%), Day 14 (50.7% vs. 27.5%), Day 28 (60.0% vs. 31.5%), Day 42 (63.4% vs. 37.2%), Day 56 (62.9% vs. 38.9%), Day 84 (59.4% vs. 42.9%), respectively.

**Figure 2. EU Field Study Canine Brief Pain Inventory (CBPI) Assessments - Analysis of Treatment Success: Plot of Back-Transformed Least Squares Means and Confidence Intervals**



Circled groups indicate significant difference from placebo (CP) at 0.05 level.

### EU CONTINUATION STUDY

Following the completion of the EU field study, an additional 6-month open-label multi-centre clinical field study, without a placebo group, was conducted in three (3) European countries. Eighty nine LIBRELA-treated dogs that completed the EU field study and for which treatment was considered efficacious elected to enroll. These client-owned dogs, from 14 different study sites, were enrolled in one treatment group administered LIBRELA at 0.5-1.0 mg/kg. Each dog was expected to complete seven visits (Days 0, 28, 56, 84, 112, 140 and 168) for clinical examination and sample collection. Pre-treatment baseline referred to Day 0 pre-treatment assessments or results recorded during the preceding study.

Treatment success was based on the owner-assessed CBPI and success criteria were identical to the EU field study. The percentage of treatment success was 62.8% on Day 0 and ranged from 62.8 to 82.2% during the study. From Day 28 onwards, the percentage of treatment success was > 70% and the maximum treatment success was observed on Day 56 (82.2%). Treatment success  $\geq$  62.8% was maintained throughout the study including Day 168.

## LIBRELA

### **ANIMAL SAFETY:**

LIBRELA was administered to healthy eleven- to twelve-month-old Beagle dogs (8 dogs per group) at doses of 1 mg/kg (1X), 3 mg/kg (3X), and 10 mg/kg (10X) every 28 days for seven consecutive doses. The control group (8 dogs) received saline injections. All treatments were generally well tolerated. No significant changes related to LIBRELA were observed among the dogs for physical examination parameters of body temperature, heart rate, respiratory rate; blood pressure (systolic, diastolic, mean), clinical neurology examinations, body weight, food consumption, coagulation, electrocardiography, organ weights, and detailed pathology evaluation of joint structures (shoulder, elbow, hip, knee). Mild injection sites reactions occurred occasionally in the 1 mg/kg treated dogs and more commonly in dogs in the 3 mg/kg and 10 mg/kg groups. Clinical pathology (hematology and serum chemistry) showed a mild decrease in lymphocytes in 1 mg/kg females, 3 mg/kg males and 10 mg/kg females on day 56, and a mild decrease in albumin/globulin ratio in all treated dogs compared to the control dogs.

Radiographically, a 3 mg/kg female dog with hip dysplasia had a worsening of a femoral neck enthesophyte and mild to moderate cartilage degeneration with erosion and proteoglycan degeneration. A control dog had one femoral neck enthesophyte. Gross pathology showed dark red areas of the stomach of a 1 mg/kg female and 10 mg/kg male and the duodenum of a 3 mg/kg female dog. Lymphadenopathy occurred in 1 male and 1 female in the 3 mg/kg dose group on study day 183.

None of the LIBRELA-treated animals developed treatment-emergent anti-drug antibodies during the study. One placebo animal appeared to develop treatment-emergent immunogenicity; this was a false-positive finding. The study demonstrated that LIBRELA at 1, 3, and 10 times the recommended 1 mg/kg maximum dose was well tolerated in normal healthy laboratory beagle dogs.

In a second study in normal healthy beagle dogs without osteoarthritis, the safety of LIBRELA (1 mg/kg; 1 dose) was evaluated when a nonsteroidal anti-inflammatory drug (carprofen 4.4 mg/kg SC daily) was administered concurrently for 2 weeks. Control groups included saline-only, LIBRELA-only, and carprofen-only treatments. The primary safety end point was detailed pathology evaluation of joint structures (shoulder, elbow, hip, knee). There were no differences between any of the treatments and saline-only controls in the study. A female dog treated with LIBRELA had minimal perivascular mononuclear cell infiltrates and gliosis of the spinal cord. Tubular degeneration of the testes was observed across dose groups including the control. Skin inflammation and ulceration was observed in one female treated with LIBRELA and carprofen. The study demonstrated that concurrent administration of LIBRELA at 1 mg/kg once subcutaneously with carprofen at 4.4 mg/kg/day for 2 weeks was well tolerated and did not show any indication of adverse effects in joints of normal healthy laboratory beagle dogs.

### **IMMUNOGENICITY:**

All therapeutic proteins have the potential for immunogenicity, including the production of antibodies that bind to the therapeutic protein and may result in decreased efficacy. Such host-derived antibodies are also termed anti-drug antibodies (ADA). Monoclonal antibodies such as LIBRELA are a specific subclass of therapeutic proteins, and therefore have the potential to cause the host to produce ADAs against LIBRELA.

## LIBRELA

The presence of binding antibodies to LIBRELA in dogs was assessed using a multitier approach. In controlled studies in dogs with osteoarthritis receiving LIBRELA once monthly, the incidence of LIBRELA-induced ADAs was approximately 1% (3/270). There was no assessment for neutralizing antibodies. None of these dogs exhibited any adverse clinical signs considered to be associated with binding antibodies to LIBRELA.

The observed incidence of antibody positivity in an assay is highly dependent on several factors including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to LIBRELA with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

### **STORAGE:**

Store between 2 and 8°C. Do not freeze. Store in the original package. Protect from light and keep in the carton until ready for use. Each vial is for single use only and should be discarded after puncture.

### **PRESENTATION:**

Each strength of LIBRELA (i.e., 5, 10, 15, 20 and 30 mg/mL) is supplied in 1 mL single vials. The vials are packaged in cardboard boxes with either 2 vials of 1 mL or 6 vials of 1 mL. Not all pack sizes may be marketed.

Zoetis® and Librela are registered trademarks of Zoetis or its licensors.

Zoetis Canada Inc.  
Kirkland QC H9H 4M7

The Zoetis logo, featuring the word "zoetis" in a lowercase, bold, sans-serif font. The letter "z" is stylized with a horizontal line extending to the left.

LIBRELA

## **Dépliant**

DIN 02511797, DIN 02511800

DIN 02511819, DIN 02511827

DIN 02511835

**LIBRELA<sup>MD</sup>**

**bedinvetmab pour injection**

*Usage vétérinaire seulement*

**Anticorps monoclonal canin ciblant le facteur de croissance du tissu nerveux (NGF) pour chiens**

**STÉRILE**

### **DESCRIPTION :**

LIBRELA<sup>MD</sup> est une solution injectable contenant du bedinvetmab (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg par mL) comme ingrédient actif. Le produit ne contient pas d'agent de conservation. Le bedinvetmab est un anticorps monoclonal thérapeutique canin qui neutralise le facteur de croissance du tissu nerveux (abrévié NGF en anglais).

### **INDICATION :**

LIBRELA est indiqué pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez le chien.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**

La posologie recommandée de LIBRELA est de 0,5 à 1,0 mg/kg de poids corporel, à administrer par voie sous-cutanée une fois par mois au besoin.

### **Posologie**

#### **Chiens pesant moins de 5,0 kg :**

Prélever aseptiquement 0,1 mL/kg d'une fiole de 5 mg et administrer le produit par voie sous-cutanée.

#### **Chiens pesant 5,0 kg ou plus :**

Pour les chiens pesants entre 5,0 et 60,0 kg, prélever aseptiquement 1 mL de la fiole de la teneur appropriée selon la fiche posologique ci-dessous et administrer par voie sous-cutanée.

Pour les chiens pesant plus de 60,0 kg, le contenu de plus d'une fiole doit être administré en une seule dose. Dans ces cas, prélever le contenu de chaque fiole requise dans la même seringue et administrer en une seule injection sous-cutanée.

**Fiche posologique**

Nombre de fioles de LIBRELA de chaque teneur (mg) à administrer									
Poids du chien (kg)	5 mg/mL		10 mg/mL		15 mg/mL		20 mg/mL		30 mg/mL
5,0-10,0	1 fiole								
10,1-20,0			1 fiole						
20,1-30,0					1 fiole				
30,1-40,0							1 fiole		
40,1-60,0									1 fiole
60,1-80,0							2 fioles		
80,1-100,0							1 fiole	+	1 fiole
100,1-120									2 fioles

**CONTRE-INDICATIONS :**

Ne pas administrer aux chiens ayant une hypersensibilité connue au bedinvetmab.

Ne pas administrer aux animaux reproducteurs ni aux femelles gestantes ou allaitantes.

Ne pas administrer aux chiens âgés de moins de 12 mois.

**PRÉCAUTIONS :**

- L'administration des anticorps monoclonaux peut être associée à des réactions d'hypersensibilité ainsi que des réactions d'hypersensibilité retardée. Cesser l'utilisation si une anaphylaxie ou toute autre réaction d'hypersensibilité se produit, et instaurer un traitement approprié.
- Étant donné qu'un soulagement efficace de la douleur peut nécessiter au moins deux (2) injections mensuelles, la discontinuation du traitement avant le deuxième traitement peut ne pas démontrer une diminution optimale de la douleur (voir la section **EFFICACITÉ**). Si la réponse au traitement n'est pas telle que souhaitée après la seconde dose, le vétérinaire devrait considérer une thérapie alternative.
- Ce médicament peut induire une formation temporaire ou persistante d'anticorps anti-médicament. L'induction de tels anticorps est peu commune. Elle peut n'avoir aucun effet ou peut résulter d'une diminution de l'efficacité chez les animaux qui ont répondu au traitement auparavant (voir la section **IMMUNOGÉNÉICITÉ**).
- Aucune donnée d'innocuité n'est disponible sur l'utilisation concomitante et à long-terme d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) avec le bedinvetmab chez les chiens. Dans les essais cliniques effectués chez les humains, une ostéoarthrose à progression rapide a été rapportée chez des patients ayant reçu un traitement par un anticorps monoclonal anti-NGF humanisé. L'incidence de ces événements a augmenté avec des doses plus élevées et chez les patients recevant une thérapie à long terme (dépassant 90 jours) par des AINS de façon concomitante avec un traitement par un anticorps monoclonal anti-NGF. Une situation équivalente à cette ostéoarthrose à progression rapide n'a pas été rapportée chez les chiens.
- Les vaccins devraient être administrés à des sites d'injections différents s'ils sont administrés en même temps que LIBRELA.
- L'innocuité du bedinvetmab n'a pas été évaluée chez les chiens de grandes races ayant une ossature immature (âgés de 12 à 18 mois).

## LIBRELA

- Pour les chiens qui n'étaient pas en mesure de faire de l'exercice avant le traitement en raison de leur état clinique, il est recommandé d'augmenter la quantité d'exercice graduellement (sur une période de quelques semaines) afin de prévenir un excès d'exercice.

### MISES EN GARDE :

- Garder hors de la portée des enfants.
- Se laver les mains après avoir utilisé le produit.
- Des réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent potentiellement survenir en cas d'auto-injection accidentelle.
- Des études menées sur des primates non humains avec des anticorps humains contre le facteur de croissance du tissu nerveux ont révélé des signes de toxicité pour la reproduction et le développement. Les femmes enceintes, les femmes qui essaient de concevoir et les femmes qui allaitent doivent faire très attention pour éviter l'auto-injection accidentelle et les blessures par piqûre d'aiguille.
- En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la monographie du produit.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES :

Les renseignements qui suivent sont fondés sur les déclarations volontaires reçues après l'homologation du produit. Comme les réactions indésirables ne sont pas toutes signalées, il est généralement admis que leur nombre est significativement sous-estimé. Les réactions indésirables décrites ci-dessous reflètent les réactions déclarées et n'ont pas nécessairement un lien de causalité avec l'emploi du produit. Les réactions indésirables ont été signalées rarement ou très rarement et sont listées par système en ordre décroissant de fréquence :

- Réactions indésirables signalées rarement (chez au moins 1, mais pas plus de 10 animaux sur 10 000 animaux traités) :

Troubles systémiques : inefficacité du traitement, polydipsie, mort, léthargie, anorexie.

Troubles neurologiques : ataxie.

Troubles rénaux et urinaires : polyurie, incontinence urinaire.

Troubles du système digestif : diarrhée, vomissements.

- Réactions indésirables signalées très rarement (chez moins de 1 sur 10 000 animaux traités) :

Troubles neurologiques : convulsions.

Investigations : augmentation des enzymes hépatiques, diminution de la concentration urinaire, anémie (non spécifiée), augmentation du taux sanguin d'azote uréique.

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie, réaction d'hypersensibilité, anémie hémolytique à médiation immunitaire, thrombocytopenie à médiation immunitaire.

L'innocuité clinique de LIBRELA administré à des intervalles de 28 jours a été évaluée lors de deux études comparatives avec insu d'une durée de 84 jours (3 mois) menées sur le terrain, une aux États-Unis et une en Europe, afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de LIBRELA pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose.

Dans l'étude menée sur le terrain aux États-Unis, 272 chiens ont été recrutés : 135 ont été traités par LIBRELA et 137 ont reçu de la solution saline stérile (chlorure de sodium à 0,9 %) comme



## LIBRELA

placebo. Au total, 79 chiens (58,5 %) du groupe LIBRELA et 86 chiens (62,8 %) du groupe placebo ont présenté une réaction indésirable durant l'étude.

### Réactions indésirables signalées durant l'étude menée sur le terrain aux États-Unis

<b>Signes cliniques* observées chez &gt; 2,0 % des chiens du groupe bedinvetmab</b>	<b>LIBRELA (n = 135 chiens)</b>	<b>Placebo (n = 137 chiens)</b>
Infection urinaire	11,1 %	8,0 %
Otite externe	9,6 %	14,6 %
Infection cutanée bactérienne	8,1 %	6,6 %
Dermatite	7,4 %	5,8 %
Inefficacité	6,7 %	6,6 %
Masse cutanée	5,9 %	3,6 %
Diarrhée	5,2 %	8,0 %
Boiterie	4,4 %	5,8 %
Érythème	4,4 %	3,6 %
Anorexie	3,0 %	5,1 %
Vomissements	3,0 %	4,4 %
Prurit	3,0 %	3,6 %
Alopécie locale	3,0 %	2,9 %
Parasites externes	3,0 %	2,2 %
Kyste(s) cutané(s)	3,0 %	1,5 %
Miction inappropriée	3,0 %	0,7 %
Léthargie	2,2 %	8,0 %
Toux	2,2 %	3,6 %
Lésion cutanée	2,2 %	2,2 %
Conjonctivite	2,2 %	1,5 %
Trouble dentaire	2,2 %	1,5 %
Dysurie	2,2 %	0,7 %
Histiocytome	2,2 %	0,0 %

\* Si un signe clinique a été observé plus d'une fois chez un chien donné, seule la première occurrence a été comptée.

Durant l'étude menée sur le terrain en Europe, 272 chiens ont été recrutés : 141 ont été traités par LIBRELA et 146 ont reçu de la solution saline stérile (chlorure de sodium à 0,9 %) comme placebo. Au total, 26 chiens (18,8 %) du groupe LIBRELA et 40 chiens (28,0 %) du groupe placebo ont présenté une réaction indésirable durant l'étude.

### Réactions indésirables signalées durant l'étude menée sur le terrain en Europe

<b>Signes cliniques* observées chez &gt; 2,0 % des chiens du groupe bedinvetmab</b>	<b>LIBRELA (n = 138 chiens)</b>	<b>Placebo (n = 143 chiens)</b>
Léthargie	3,6 %	0,0 %
Vomissements	2,9 %	0,7 %

## LIBRELA

Douleur articulaire	2,2 %	15,4 %
Boiterie	2,2 %	0,7 %
Anorexie	2,2 %	0,0 %
Toux	2,2 %	0,7 %
Inefficacité	2,1 %	13,0 %

\* Si un signe clinique a été observé plus d'une fois chez un chien donné, seule la première occurrence a été comptée.

Parmi les 89 chiens admis à l'étude de prolongation d'une durée de 6 mois menée sans insu et sans groupe placebo en Europe, trois chiens âgés de 13, 15 et 16 ans ont reçu un diagnostic de tumeurs à cellules de Leydig, un chien a eu une fracture du processus coronoïde, un chien a eu une fracture supracondylienne, et deux chiens ont présenté des déficits proprioceptifs légers ou modérés non considérés comme liés à l'ostéoarthrose. Un lien de causalité entre ces événements et l'emploi de LIBRELA n'a pas été établi.

Pour signaler des réactions indésirables, communiquez avec Zoetis Canada Inc. au 1-800-461-0917.

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

#### *Pharmacocinétique*

Durant une étude de 6 mois menée en laboratoire sur des beagles adultes en santé ayant reçu LIBRELA à des doses mensuelles de 1, de 3 et de 10 mg/kg, l'ASC et la  $C_{max}$  ont augmenté presque proportionnellement à la dose. D'après la demi-vie d'élimination de 10 jours notée dans le groupe 1 mg/kg, l'état d'équilibre devrait être atteint après 2 doses (56 jours = 5,0 demi-vies) avec une accumulation de 15 %. Lors d'une étude pharmacocinétique menée en laboratoire à la posologie recommandée (0,5-1,0 mg/kg), les concentrations sériques maximales du médicament ont été observées 2 à 7 jours après l'administration sous-cutanée, la biodisponibilité par rapport à une dose intraveineuse était d'environ 84 %, et la demi-vie d'élimination était d'environ 13 jours.

Lors d'une étude d'efficacité menée sur le terrain à la dose recommandée chez des chiens souffrant d'ostéoarthrose, la demi-vie était en moyenne de  $19 \pm 8$  jours. L'état d'équilibre a été atteint après 2 doses.

La voie métabolique de LIBRELA n'a pas été caractérisée. Comme il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG entièrement canin, LIBRELA devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques d'une manière similaire aux IgG endogènes.

### EFFICACITÉ :

L'efficacité et l'innocuité de trois (3) doses mensuelles consécutives de LIBRELA administrées par voie sous-cutanée (SC) ont été évaluées pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez des chiens appartenant à des clients dans le cadre de deux études multicentriques distinctes de confirmation de la dose, contrôlées par placebo, à répartition aléatoire, menées à double insu en parallèle aux États-Unis et en Europe.

Pour chacune des études, les chiens ont été répartis aléatoirement en proportions égales dans l'un ou l'autre des deux groupes de traitement : LIBRELA à 0,5 mg/kg (entre 0,5 et 1,0 mg/kg) ou

## LIBRELA

placebo (chlorure de sodium à 0,9 %). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité pour chaque étude était le succès du traitement (oui/non) au jour 28, d'après l'évaluation par le propriétaire de la douleur mesurée à l'aide du questionnaire CBPI (*Canine Brief Pain Inventory*) et les évaluations vétérinaires. Le succès du traitement aux jours 7, 14, 42, 56 et 84, selon les résultats du questionnaire CBPI, était un paramètre d'évaluation secondaire. Le succès du traitement était défini comme une réduction  $\geq 2$  du score d'interférence de la douleur et  $\geq 1$  du score de sévérité de la douleur par rapport au jour 0. Les chiens qui ont reçu un traitement de secours (par exemple, en raison du manque d'efficacité du traitement qu'ils recevaient) ou retirés de l'étude en raison du manque d'efficacité du traitement qu'ils recevaient ont été comptabilisés comme des échecs du traitement à partir du jour de début du traitement de secours ou du retrait de l'étude, respectivement. Tous les tests d'hypothèses étaient des tests bilatéraux avec un seuil de signification de 0,05.

### ÉTUDE MENÉE SUR LE TERRAIN AUX ÉTATS-UNIS

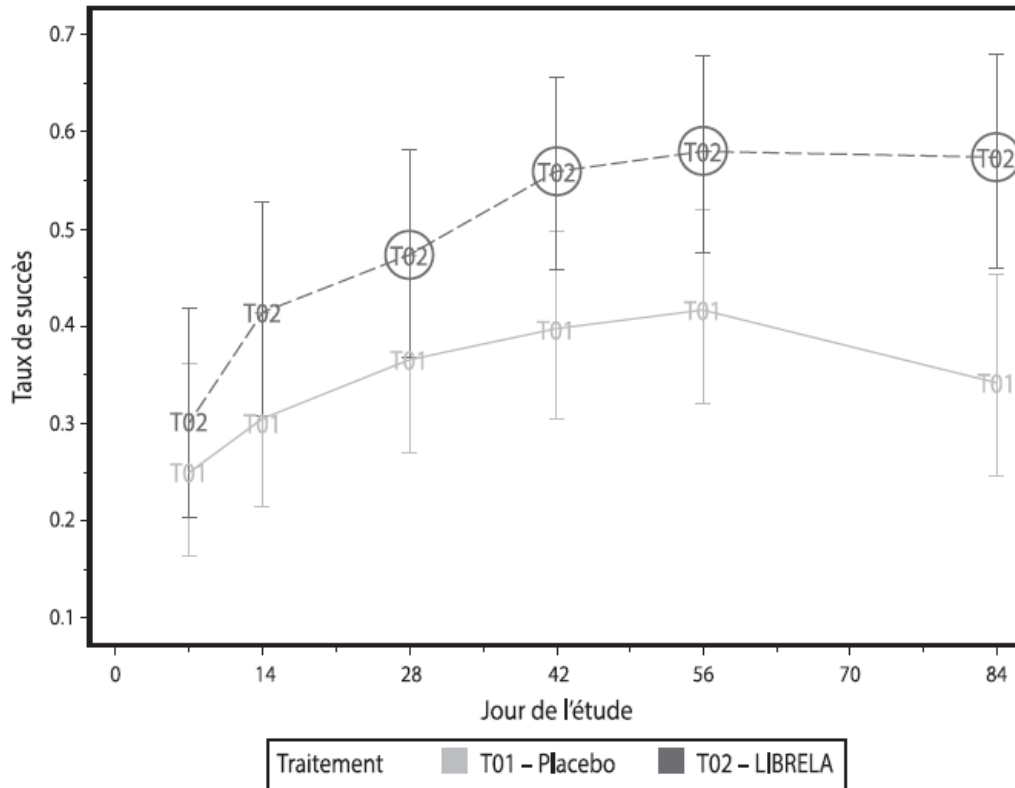
Au total, 272 chiens (LIBRELA,  $n = 135$ ; placebo,  $n = 137$ ) de 24 établissements vétérinaires aux États-Unis ont été admis à cet essai clinique mené sur le terrain. Les chiens étaient âgés de 1,0 à 17,0 ans (moyenne de 9,5 ans) et pesaient entre 1,8 et 62,7 kg (moyenne de 28,3 kg).

Le traitement a été considéré comme un succès chez une proportion significativement plus élevée de chiens traités par LIBRELA (47,4 %) que de chiens ayant reçu le placebo (36,6 %) au jour 28 ( $p = 0,0410$ ). Par conséquent, le paramètre d'efficacité principal a été atteint. De plus, une proportion significativement plus élevée de chiens traités par LIBRELA présentait un succès thérapeutique par rapport aux chiens du groupe placebo au jour 42 (55,9 % vs 39,8 %;  $p = 0,0143$ ), au jour 56 (58,0 % vs 41,7 %;  $p = 0,0193$ ) et au jour 84 (57,4 % vs 34,2 %;  $p = 0,0026$ ). La réponse maximale au traitement a été observée au jour 56 de l'étude.

Les scores moyens d'interférence et de sévérité de la douleur étaient significativement plus bas pour les chiens traités avec LIBRELA par rapport aux chiens ayant reçu le placebo à partir du jour 14 et du jour 28, respectivement, jusqu'au jour 84. Le pourcentage de chiens qui présentaient une amélioration de l'impression générale de leur qualité de vie selon le CBPI par rapport au jour 0 était plus élevé dans le groupe LIBRELA que dans le groupe placebo du jour 7 au jour 84, et la différence par rapport au groupe placebo a augmenté après chacune des trois doses mensuelles consécutives : 44,0 % vs 27,9 % au jour 7; 46,8 % vs 33,6 % au jour 14; 51,7 % vs 38,7 % au jour 28; 61,7 % vs 42,0 % au jour 42; 61,7 % vs 37,1 % au jour 56; et 65,5 % vs 40,4 % au jour 84.

**Figure 1. Évaluations d'après le questionnaire CBPI durant l'étude menée sur le terrain aux États-Unis – Analyse du succès du traitement : moyennes des moindres carrés rétrotransformées et intervalles de confiance**

## LIBRELA



Les résultats encerclés indiquent une différence significative par rapport à la solution saline stérile au seuil de signification de 0,05.

### ÉTUDE MENÉE SUR LE TERRAIN EN EUROPE

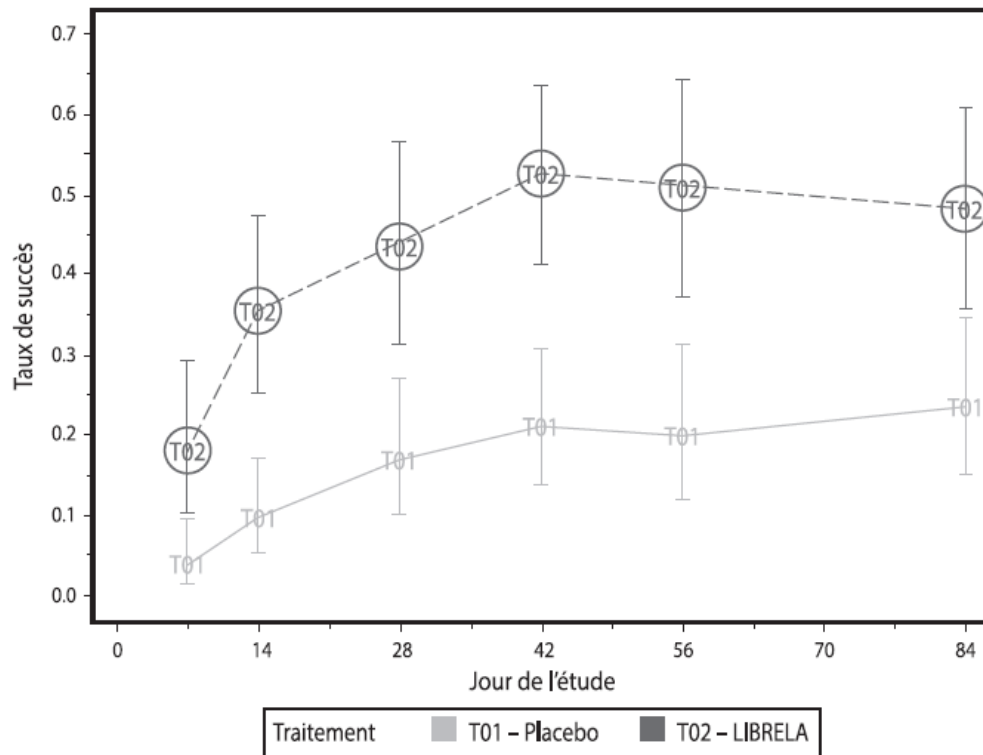
Au total, 287 chiens (LIBRELA,  $n = 141$ ; placebo,  $n = 146$ ) de 26 établissements vétérinaires en Europe ont été admis à cet essai clinique mené sur le terrain. Les chiens étaient âgés de 1,0 à 17,5 ans (moyenne de 8,9 ans) et pesaient entre 1,7 et 66,0 kg (moyenne de 26,7 kg).

Le traitement a été considéré comme un succès chez une proportion significativement plus élevée de chiens traités par LIBRELA (43,5 %) que de chiens ayant reçu le placebo (16,9 %) au jour 28 ( $p = 0,0017$ ). Par conséquent, le paramètre d'efficacité principal a été atteint. De plus, une proportion significativement plus élevée de chiens traités par LIBRELA présentait un succès thérapeutique par rapport aux chiens du groupe placebo au jour 7 (17,8 % vs 3,8 %;  $p = 0,0017$ ), au jour 14 (35,5 % vs 9,7 %;  $p < 0,0001$ ), au jour 42 (52,6 % vs 21,1 %;  $p = 0,0001$ ), au jour 56 (50,8 % vs 19,9 %;  $p = 0,0002$ ) et au jour 84 (47,8 % vs 23,6 %;  $p = 0,0034$ ). La réponse maximale au traitement a été observée au jour 42 de l'étude.

Les scores moyens d'interférence et de sévérité de la douleur des chiens traités par LIBRELA étaient significativement inférieurs à ceux des chiens du groupe placebo aux jours 7, 14, 28, 42, 56 et 84 ( $p < 0,0026$ ). Le pourcentage de chiens qui présentaient une amélioration de l'impression générale de leur qualité de vie selon le CBPI par rapport au jour 0 était plus élevé dans le groupe LIBRELA que dans le groupe placebo du jour 7 au jour 84 : 35,7 % vs 20,0 % au

jour 7; 50,7 % vs 27,5 % au jour 14; 60,0 % vs 31,5 % au jour 28; 63,4 % vs 37,2 % au jour 42; 62,9 % vs 38,9 % au jour 56; et 59,4 % vs 42,9 % au jour 84.

**Figure 2. Évaluations d'après le questionnaire CBPI durant l'étude menée sur le terrain en Europe – Analyse du succès du traitement : moyennes des moindres carrés rétrotransformées et intervalles de confiance**



Les résultats encadrés indiquent une différence significative par rapport au placebo au seuil de signification de 0,05.

### ÉTUDE DE PROLONGATION MENÉE EN EUROPE

À la fin de l'étude menée sur le terrain en Europe, une étude de prolongation multicentrique d'une durée de 6 mois a été menée sur le terrain, sans insu et sans groupe placebo, dans trois (3) pays européens. Quarante-neuf chiens traités par LIBRELA jusqu'à la fin de l'étude européenne menée sur le terrain et pour lesquels le traitement a été jugé efficace ont été recrutés. Ces chiens, appartenant à des clients et provenant de 14 établissements vétérinaires différents, ont été admis dans l'unique groupe de traitement de l'étude (LIBRELA, 0,5-1,0 mg/kg). Le suivi de chaque chien comprenait sept visites (jours 0, 28, 56, 84, 112, 140 et 168) pour un examen clinique et le prélèvement d'échantillons. Les valeurs initiales avant le traitement font référence aux évaluations avant le traitement au jour 0 de l'étude ou aux résultats notés lors de l'étude antérieure.

Le succès du traitement était fondé sur l'évaluation de la douleur par le propriétaire au moyen du questionnaire CBPI, et les critères étaient identiques à ceux de l'étude menée sur le terrain en Europe. Le taux de succès du traitement était de 62,8 % au jour 0 et a varié de 62,8 à 82,2 % au cours de l'étude. À partir du jour 28, le taux de succès du traitement était > 70 %, et le taux

## LIBRELA

maximal de succès du traitement a été observé au jour 56 (82,2 %). Un taux de succès  $\geq 62,8$  % s'est maintenu tout au long de l'étude et jusqu'au jour 168.

### **INNOCUITÉ POUR L'ANIMAL :**

LIBRELA a été administré à des beagles en santé âgés de 11 à 12 mois (8 chiens par groupe) à des doses de 1 mg/kg (1X), de 3 mg/kg (3X) et de 10 mg/kg (10X) tous les 28 jours pour sept doses consécutives. Le groupe témoin (8 chiens) a reçu des injections de solution saline. Tous les traitements ont été généralement bien tolérés. Aucun changement significatif associé à LIBRELA n'a été observé chez les chiens en ce qui a trait à l'examen physique (température corporelle; fréquence cardiaque; fréquence respiratoire; tension artérielle systolique, diastolique et moyenne), à l'examen neurologique, au poids corporel, à la consommation alimentaire, à la coagulation, à l'électrocardiographie, au poids des organes et à l'examen pathologique détaillé des structures articulaires (épaule, coude, hanche, genou). De légères réactions au point d'injection ont été notées à l'occasion chez les chiens recevant la dose de 1 mg/kg, et plus fréquemment chez les chiens recevant les doses de 3 mg/kg et de 10 mg/kg. Les résultats de pathologie clinique (hématologie et biochimie) ont montré une légère diminution des taux de lymphocytes chez les femelles du groupe 1X, les mâles du groupe 3X et les femelles du groupe 10X au jour 56, ainsi qu'une légère diminution du rapport albumine/globulines chez tous les chiens traités par rapport aux chiens témoins. Radiographiquement, une chienne du groupe 3X atteinte de dysplasie de la hanche a présenté une aggravation d'un enthésophyte du col fémoral et une dégénérescence du cartilage légère ou modérée avec érosion et dégénérescence des protéoglycanes. Un chien du groupe témoin a présenté un enthésophyte sur un col fémoral. La pathologie macroscopique a montré des zones rouge foncé de l'estomac d'une femelle du groupe 1X et d'un mâle du groupe 10X ainsi que du duodénum d'une femelle du groupe 3X. Une lymphadénopathie a été notée chez un mâle et une femelle du groupe 3X au jour 183 de l'étude.

Aucun des chiens traités par LIBRELA n'a développé des anticorps anti-médicament pendant le traitement. Un chien du groupe placebo a semblé montrer des signes d'immunogénicité au traitement, mais il s'agissait d'un résultat faussement positif. L'étude a démontré que LIBRELA à 1 fois, à 3 fois et à 10 fois la dose maximale recommandée de 1 mg/kg était bien toléré chez des beagles de laboratoire normaux en bonne santé.

Lors d'une autre étude menée chez des beagles en santé sans ostéoarthrose, l'innocuité de LIBRELA (1 mg/kg; 1 dose) administré en concomitance avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (carprofène, 4,4 mg/kg SC par jour) administré pendant 2 semaines a été évaluée. Les groupes témoins comprenaient un groupe recevant de la solution saline seulement, un groupe recevant LIBRELA seulement, et un groupe recevant le carprofène seulement. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité était l'examen pathologique détaillé des structures articulaires (épaule, coude, hanche, genou). Il n'y a eu aucune différence entre aucun des traitements et la solution saline. Une chienne traitée par LIBRELA a présenté des infiltrats de cellules mononucléées périvasculaires minimes et une gliose de la moelle épinière. Une dégénérescence des tubules testiculaires a été observée dans tous les groupes, y compris le groupe témoin recevant la solution saline. Une inflammation et une ulcération cutanées ont été observées chez une femelle traitée par LIBRELA et le carprofène. L'étude a démontré que l'administration concomitante de LIBRELA à 1 mg/kg une fois par voie sous-cutanée et de

## LIBRELA

carprofène à 4,4 mg/kg/jour pendant 2 semaines était bien tolérée et n'a pas eu d'effets indésirables sur les articulations de beagles de laboratoire en bonne santé.

### **IMMUNOGÉNÉICITÉ :**

Toutes les protéines thérapeutiques ont un potentiel d'immunogénicité. Elles peuvent ainsi induire la production d'anticorps pouvant se lier à elles, ce qui aurait pour effet de réduire leur efficacité. De tels anticorps provenant de l'hôte sont appelés anticorps anti-médicament. Les anticorps monoclonaux tels que LIBRELA sont une sous-classe spécifique de protéines thérapeutiques, et ont donc le potentiel d'amener l'hôte à produire des anticorps anti-médicament ciblant LIBRELA.

La présence d'anticorps se liant à LIBRELA chez les chiens a été évaluée en utilisant une approche à plusieurs étapes. Dans les études contrôlées menées chez des chiens souffrant d'ostéoarthrose recevant LIBRELA une fois par mois, l'incidence des anticorps auto-médicament ciblant LIBRELA était d'environ 1 % (3/270). Il n'y a pas eu d'évaluation concernant les anticorps neutralisants. Aucun chien n'a présenté de signes cliniques indésirables considérés comme étant associés à des anticorps se liant à LIBRELA.

L'incidence observée d'un résultat positif à un test de détection d'anticorps dépend fortement de plusieurs facteurs, tels que la sensibilité et la spécificité du test, la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants, et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi la comparaison de l'incidence des anticorps ciblant LIBRELA avec celle des anticorps ciblant d'autres médicaments peut être trompeuse.

### **ENTREPOSAGE :**

Conserver entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Entreposer dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière et conserver dans le carton jusqu'à utilisation. Chaque fiole est à usage unique et doit être jetée après avoir été ponctionnée.

### **PRÉSENTATION :**

Toutes les teneurs de LIBRELA sont fournies dans des fioles de 1 mL (5, 10, 15, 20 et 30 mg/mL). Les fioles sont emballées dans des boîtes en carton contenant 2 flacons de 1 mL ou 6 flacons de 1 mL. Il est possible que certaines présentations ne soient pas commercialisées.

Zoetis<sup>MD</sup> et Librela sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.

Zoetis Canada Inc.  
Kirkland QC H9H 4M7

The Zoetis logo, consisting of the word "zoetis" in a lowercase, bold, sans-serif font.