



**Librela**<sup>™</sup>  
(bedinvetmab injection)

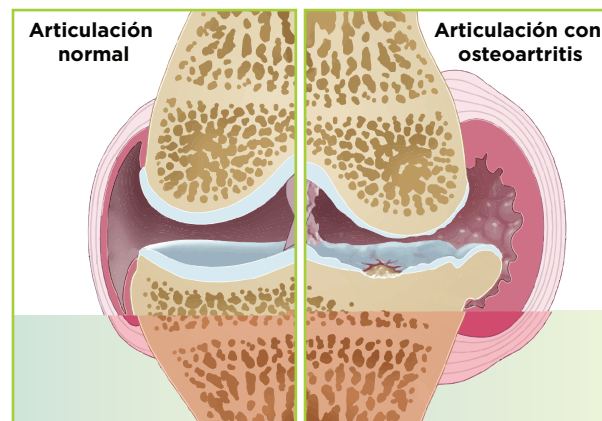
DELE A SU  
PERRO MÁS DÍAS DE  
**JUEGO**

Controle el dolor de la osteoartritis (OA) en  
perros con Librela mensual de larga duración



## ¿Qué es el dolor por osteoartritis en perros?

Es una afección crónica dolorosa que hace que su perro sienta dolor todo el tiempo si no se trata.<sup>1</sup>



La artrosis es un tipo de osteoartritis que se produce cuando **el tejido protector de las articulaciones se desgasta** y hace que los huesos rocen entre sí.



**Los perros de todas las edades, tamaños y razas pueden tener dolor por osteoartritis;** no es una afección que se observe solo en perros mayores.<sup>2</sup>



**El dolor por osteoartritis afecta cómo se mueve y se siente su perro,** y puede dificultarles a ambos hacer las cosas que les gusta hacer juntos.



El dolor por osteoartritis perjudica, disminuye la voluntad de su perro de jugar y **afecta su calidad de vida.**<sup>1</sup>

## ¿Su perro muestra signos de dolor por osteoartritis?

El diagnóstico de osteoartritis puede pasar por alto en algunos perros porque los signos pueden ser sutiles o pasarse por alto como cambios normales relacionados con el envejecimiento.

Casi el 40 % de los perros muestran signos de dolor por osteoartritis, pero menos de la mitad son realmente diagnosticados.<sup>3,4</sup>

Su perro podría estar sufriendo de dolor por osteoartritis si presenta los siguientes comportamientos:



Si su perro muestra alguno de estos comportamientos, hable con un profesional veterinario.



Complete el cuestionario de la lista de verificación del dolor por osteoartritis en perros para saber si su perro podría estar mostrando signos de osteoartritis.

Escanee el código con la cámara de su teléfono para responder el cuestionario.



Librela™  
(bedinvetmab injection)



**Librela**<sup>™</sup>  
(bedinvetmab injection)

**INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD:** Para uso exclusivo en perros. Las mujeres embarazadas, que estén intentando concebir o en periodo de lactancia deben tener mucho cuidado para evitar la autoinyección. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con la autoinyección. LIBRELA no debe usarse en perras reproductoras, gestantes o lactantes. LIBRELA no debe administrarse en hembras con hipersensibilidad conocida al bedinvetmab. Los eventos adversos más frecuentes informados en un estudio clínico fueron infecciones del tracto urinario, infecciones bacterianas de la piel y dermatitis. Consulte la Información de prescripción completa en el folleto.

## Haga a su perro tenga más días de juego con Librela



Librela proporciona a su perro un control del dolor por osteoartritis a largo plazo con una inyección una vez al mes administrada por su veterinario.<sup>5,6</sup>



En estudios clínicos, se demostró que Librela controla los signos de dolor por osteoartritis en perros, lo que los ayudó a estar más activos y mejoró su calidad de vida general.<sup>5-8</sup>



Con Librela de larga duración, su perro puede sentirse mejor y usted puede sentirse bien con su tratamiento, para que pueda volver a las actividades que a ambos disfrutan.<sup>6-8</sup>

## Pregunte a su veterinario acerca de Librela



Librela es un anticuerpo monoclonal que se dirige específicamente a un factor clave del dolor por osteoartritis. Actúa contra las señales de dolor, y facilita que su perro se mueva y juegue.<sup>9,10</sup>



Librela reduce el dolor por osteoartritis, lo que puede ayudar a su perro a moverse y sentirse mejor.<sup>6-8</sup>



Librela es una inyección que se administra una vez al mes por un profesional veterinario, lo que significa que usted no tiene que preocuparse por administrarle a su perro medicamentos orales diarios para el dolor por osteoartritis.



En un estudio clínico, los efectos secundarios más frecuentes en perros que tomaron Librela frente a placebo (ningún medicamento) fueron infección del tracto urinario, infección bacteriana de la piel y dermatitis, y fueron similares en los perros que tomaron placebo.<sup>5</sup>



## Cómo prepararse para sus visitas al veterinario

Estos son algunos consejos para que sus citas con su veterinario sean lo más productivas posible



Preste atención a los comportamientos físicos y emocionales de su perro antes de su cita.

¿Cómo se comporta su perro? ¿Le cuesta jugar, saltar o subir escaleras? ¿Cómo parece sentirse?



Grabe videos y anote la actividad y los comportamientos de su perro para compartirlos con su veterinario

Es importante que hable con su veterinario sobre cómo se mueve y se siente su perro para que pueda evaluar el progreso.



Programar citas mensuales

Antes de salir de una cita, asegúrese de programar su próxima visita para mantener el rumbo.

Su próxima visita al veterinario está programada para:



Obtener los mejores resultados posibles, su profesional veterinario debe administrarle Librela a su perro una vez al mes, todos los meses. Debido a que el dolor por osteoartritis es crónico, debe tratarse continuamente para ver y mantener la mejora.

## Veamos cómo Librela puede marcar la diferencia

Se han administrado más de 6,8 millones de dosis de Librela a perros en Europa desde 2021<sup>11</sup>

Escanee los códigos con la cámara de su teléfono para ver resultados reales con Librela.



Conozca a Bella



Conozca a Emma



Conozca a Shiva

### ¿Tiene un gato que podría estar mostrando signos de osteoartritis?

Pregunte a su veterinario acerca de Solensia™ (inyección de frunevetmab), el PRIMER y ÚNICO tratamiento aprobado por la FDA para el control del dolor por osteoartritis en gatos.



FDA=Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.).

### INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE PARA SOLENSIA:

Para uso exclusivo en perros. Las mujeres embarazadas, que estén intentando concebir o en periodo de lactancia deben tener mucho cuidado para evitar la autoinyección. Pueden producirse reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, con la autoinyección. SOLENSIA no debe usarse en gatas reproductoras, gestantes o lactantes. SOLENSIA no debe administrarse a gatos con alergia conocida al frunevetmab. Los eventos adversos más frecuentes informados en un estudio clínico fueron vómitos y dolor en el lugar de la inyección. Consulte la Información de prescripción completa en el folleto.



Librela™  
(bedivetmab injection)

# Librela™

(bedinvetmab injection)

## Siéntase seguro al elegir Librela para tratar el dolor por osteoartritis de su perro

- ✓ Proporciona a su perro un control del dolor por osteoartritis a largo plazo <sup>5,6</sup>
- ✓ Una inyección al mes administrada por su profesional veterinario
- ✓ Un anticuerpo monoclonal que reduce las señales de dolor, y facilita que su perro se mueva y juegue <sup>9,10</sup>
- ✓ Controla los signos de dolor por osteoartritis en perros, lo que puede ayudarles a estar más activos y mejorar su calidad de vida general. <sup>5-8\*</sup>

\*Resultados de estudios clínicos.



### Obtenga más información en Librela.com.

Escanee el código con la cámara de su teléfono para explorar más.

**Referencias:** **1.** Lascelles BDX et al. *Vet J.* 2019;250:71-78. doi:10.1016/j.tvjl.2019.07.001 **2.** Anderson KL et al. *Front Vet Sci.* 2020;7:200. doi:10.3389/fvets.2020.00220 **3.** Wright A et al. *J Small Anim Pract.* 2022;63(8):609-618. doi:10.1111/jsap.13500 **4.** Librela Quant PMR: Pricing Sensitivity. Datos en archivo, Zoetis Inc; Mayo de 2023. **5.** Michels GM et al. *Vet Anaesth Analg.* 2023;50(5):446-458. doi:10.1016/j.vaa.2023.06.003 **6.** Corral MJ et al. *Vet Anaesth Analg.* 2021;48:943-955. doi:10.1016/j.vaa.2021.08.001 **7.** Brown DC et al. *Am J Vet Res.* 2007;68(6):631-637. doi:10.2460/ajvr.68.6.631 **8.** Brown DC et al. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233(8):1278-1283. doi:10.2460/javma.233.8.1278 **9.** Keizer RJ et al. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(8):493-507. doi:10.2165/11531280 **10.** Isola M et al. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2011;24(4):279-284. doi:10.3415/Vcot-10-04-0051 **11.** Datos en archivo, Zoetis Inc. Mayo de 2023.

Todas las marcas comerciales son propiedad de Zoetis Services LLC o una compañía relacionada o un licenciatario, a menos que se indique lo contrario.  
© 2024 Zoetis Services LLC. Todos los derechos reservados. LIB-00312

**zoetis**

# Librela™ (inyección de bedinvetmab)

**Anticuerpo monoclonal canino contra el factor de crecimiento nervioso para administración subcutánea solamente en perros.**

## Vial desechable

## PRECAUCIÓN

La ley federal limita el uso de este producto por un veterinario autorizado o con una orden de este.

## DESCRIPCIÓN

LIBRELA (inyección de bedinvetmab) es una solución inyectable estéril que contiene 5, 10, 15, 20 o 30 mg/ml de bedinvetmab en 20 ml de solución amortiguadora de histidina con pH 5.0 [(0.027% p/v de L-histidina y 0.382% p/v de histidina HCl monohidrato), 8.5% p/v de trehalosa dihidrato, 0.005% p/v de EDTA disódico dihidrato, 0.01% p/v de L-metionina, y poloxámero 188 al 0.1% p/v]. Bedinvetmab es un anticuerpo monoclonal (mAb) de IgG canina, en el que las regiones variables de la secuencia de células B caninas se unieron con secuencias constantes de IgG canina y se expresa a través de técnicas de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). El Bedinvetmab se une al factor de crecimiento nervioso (NGF) para reducir los efectos del NGF. Estos mAb se denominan comúnmente mAb anti-NGF.

## INDICACIÓN

LIBRELA está indicado para el control del dolor asociado con la osteoartritis en perros.

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis mínima objetivo de LIBRELA es de 0.23 mg/lb (0.5 mg/kg) de peso corporal, administrada por vía subcutánea una vez al mes. Se administrará la dosis adecuada a los perros según el rango de peso, de acuerdo con la siguiente información de dosificación específica.

El producto no contiene conservantes. El contenido completo de cada vial es solamente para un solo uso. Una vez perforado, el contenido del vial se debe administrar de inmediato y la solución restante se debe desechar.

## Perros que pesan ≥ 11 lb (≥ 5 kg):

Se administrará la dosis adecuada a los perros según el rango de peso de acuerdo con la siguiente Tabla de dosificación (Tabla 1). Los perros reciben todo el contenido de 1 o 2 viales de la concentración adecuada según el peso corporal. Retire aseptícamente la dosis total con una sola jeringa y adminístrela de inmediato.

Tabla 1. Tabla de dosificación

Peso corporal del perro en libras (lb)	Peso corporal del perro en kilogramos (kg)	Cantidad y concentración (mg/ml) de viales de LIBRELA a administrar				
		5 mg/ml naranja	10 mg/ml, azul	15 mg/ml verde	20 mg/ml de dorado	30 mg/ml púrpura
11-22.1	5-10	1 vial				
22.2-44.1	10.1-20		1 vial			
44.2-66.1	20.1-30			1 vial		
66.2-88.2	30.1-40				1 vial	
88.3-132.3	40.1-60					1 vial
132.4-176.4	60.1-80				2 viales	
176.5-220.5	80.1-100				1 vial	1 vial
220.6-264.6	100.1-120					2 viales

## Perros <11 lb:

Extraiga aseptícamente 0.045 ml/lb (0.1 ml/kg) de un vial de 5 mg/ml (vial naranja) en una sola jeringa y administre de inmediato. Deseche el vial después de retirar la dosis.

Es posible que no se alcance la eficacia hasta después de la segunda dosis (consulte **EFICACIA**).

## CONTRAINDICACIONES

No se debe administrar LIBRELA a perros con hipersensibilidad conocida al bedinvetmab.

LIBRELA no se debe administrar a perros de crianza ni a perras preñadas o en etapa de lactancia. Los anticuerpos de la clase G de la inmunoglobulina, como LIBRELA, pueden pasar a través de la barrera sanguínea de la placenta y excretarse en la leche. Se observaron anomalías fetales, aumento de las tasas de mortinatos y aumento de la mortalidad fetal posparto en roedores y primates que recibieron anticuerpos monoclonales anti-NGF.

## ADVERTENCIAS

### Advertencias de seguridad para el usuario

No apto para su administración en humanos. Mantenga este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Solo debe administrarse a perros.

Las reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, podrían ocurrir potencialmente en el caso de una autoinyección accidental.

En caso de autoinyectarse por accidente, busque atención médica y muestre el prospecto del empaque, el vial o la caja al médico.

Las mujeres embarazadas, las mujeres que intentan concebir y las mujeres en periodo de lactancia deben tener extremo cuidado para evitar la autoinyección accidental.

La importancia del factor de crecimiento nervioso para garantizar un desarrollo normal del sistema nervioso fetal está bien establecida, y los estudios de laboratorio realizados en primates no humanos con anticuerpos anti-NGF humanos han mostrado evidencia de toxicidad reproductiva y del desarrollo.

## PRECAUCIONES

La administración de anticuerpos monoclonales se puede asociar a reacciones de hipersensibilidad y reacciones de hipersensibilidad retrasadas. Si se produce anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad, interrumpa la administración e inicie un tratamiento adecuado.

No se ha evaluado el uso seguro de este producto con otros anticuerpos monoclonales. Administre con precaución en perros con hipersensibilidad conocida a otros tratamientos con inmunoglobulina.

No se realizaron evaluaciones para determinar si se produjeron interacciones entre LIBRELA y las vacunas veterinarias.

El tratamiento con LIBRELA puede provocar la formación de anticuerpos anti-bedinvetmab y, potencialmente, la pérdida de eficacia del producto (consulte **INMUNOGENICIDAD**).

No se ha establecido la administración segura de anticuerpos monoclonales anti-NGF con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) concurrentes en perros. En ensayos clínicos en humanos, se ha informado osteoartritis de progresión rápida (RPOA) en una pequeña cantidad de pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-NGF humanizados. La incidencia de estos eventos aumentó en pacientes humanos que recibían tratamiento con AINE a largo plazo en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-NGF. La RPOA no se ha caracterizado ni informado en perros.

La seguridad y eficacia de LIBRELA no ha sido evaluada en perros menores de 12 meses.

No se ha estudiado LIBRELA en perros que tienen antecedentes de ruptura de ligamentos cruzados en el plazo de seis meses antes del uso inicial del producto, ya que estos casos se excluyeron de los estudios de campo.

No se han evaluado los efectos a largo plazo que pueden ocurrir más de 9 meses después de la administración de LIBRELA.

El NGF se expresa dentro del corazón y la vasculatura, y se desconocen los efectos a largo plazo del NGF reducido en perros con enfermedades cardíacas.

Los primates que recibieron dosis altas de anticuerpos monoclonales anti-NGF presentaron cambios anatómicos en los cuerpos de células posganglionares (tamaño y cantidad de neuronas reducidos). El cambio en el tamaño corporal celular volvió a la normalidad después de interrumpir la administración del anticuerpo monoclonal anti-NGF. El NGF participa en el desarrollo normal de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas en los animales en desarrollo. Esto puede ser importante con la administración de LIBRELA en perros jóvenes en crecimiento.

## REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de LIBRELA se evaluó en un estudio de campo estadounidense de 84 días con enmascaramiento y controlado en el que se evaluó la eficacia de LIBRELA para el control del dolor asociado a la osteoartritis. La inscripción incluyó 272 perros, 135 perros tratados con LIBRELA y 137 perros tratados con un control negativo (solución salina estéril). Los perros inscritos tenían al menos 1 año de edad (de 1 a 17 años de edad), pesaban entre 1.8 kg y 62.7 kg y eran de varias razas o no puros. Los perros recibieron dosis en intervalos de 28 días y recibieron hasta tres inyecciones. Las reacciones adversas más comunes informadas durante el estudio se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Cantidad (%) de perros con reacciones adversas informadas durante el estudio de campo estadounidense

Reacción adversa*	LIBRELA n (%) (Total N = 135)	Control Negativo n (%) (Total N = 137)
Infección de las vías urinarias	15 (11.1)	11 (8.0)
Infección bacteriana cutánea	11 (8.1)	9 (6.6)
Dermatitis	10 (7.4)	8 (5.8)
Masa dérmica	8 (5.9)	5 (3.6)
Eritema	6 (4.4)	5 (3.6)
Quiste(s) dérmico(s)	4 (3.0)	2 (1.5)
Dolor al momento de la inyección	4 (3.0)	2 (1.5)
Micción inadecuada**	4 (3.0)	1 (0.7)
Histiocitoma	3 (2.2)	0 (0.0)

\*Una reacción adversa puede haber ocurrido más de una vez en un perro; solamente se tuvo en cuenta la primera vez.

\*\* De estos, dos perros tratados con LIBRELA se encontraban entre aquellos informados con una infección del tracto urinario.

La seguridad de LIBRELA también se evaluó en un estudio de campo europeo de 84 días con enmascaramiento y controlado en el que se evaluó la eficacia de LIBRELA para el control del dolor asociado a la osteoartritis. La inscripción incluyó 281 perros, 138 perros fueron tratados con LIBRELA y 143 fueron tratados con un control negativo (solución salina estéril). Los perros inscritos tenían al menos 1 año de edad (de 1 a 17.5 años de edad), pesaban entre 1.7 kg y 66 kg y eran de varias razas o no puros. Los perros recibieron dosis en intervalos de 28 días y recibieron hasta tres inyecciones. Las reacciones adversas más comunes informadas durante el estudio se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Cantidad (%) de perros con reacciones adversas informadas durante el estudio de campo europeo

Evento Adverso Informado*	LIBRELA n (%) (Total N = 138)	Control Negativo n (%) (Total N = 143)
Aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN)**	19 (13.8)	7 (4.9)
Letargo	5 (3.6)	0 (0.0)
Emesis	4 (2.9)	1 (0.7)
Anorexia	3 (2.2)	0 (0.0)
Cojera	3 (2.2)	1 (0.7)
Tos	3 (2.2)	1 (0.7)

\*Una reacción adversa puede haber ocurrido más de una vez en un perro; solamente se tuvo en cuenta la primera vez.

\*\* Dos perros tratados con LIBRELA sufrieron eventos adversos serios y se les practicó la eutanasia durante o después de la finalización del estudio: Un Bichon Frise de 13 años presentó un aumento preexistente de la proporción proteína-creatinina en orina e insuficiencia cardíaca que empeoró durante el estudio; el perro también presentó un aumento de la creatinina durante el estudio y se le diagnosticó insuficiencia renal y se le practicó la eutanasia 3 días después de completar el estudio. Un perro de raza mixta de 8 años de edad presentó pancreatitis y se le practicó la eutanasia el Día 74. El resto de los perros que tuvieron elevaciones en el BUN no tuvieron ningún evento adverso obvio asociado con este hallazgo.

Un perro en el grupo de LIBRELA fue diagnosticado con pielonefritis el Día 15; este perro presentó aumento preexistente de BUN y creatinina en suero y antecedentes recientes de infección del tracto urinario que no se confirmó como resultado antes de la inscripción. Se inició la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y acetaminofeno el Día 7 para el dolor articular asociado a la osteoartritis, pero se interrumpió la administración de AINE el Día 10 debido a anorexia y gastroenteritis; la azotemia empeoró el Día 13 y el perro no recibió ningún tratamiento adicional con LIBRELA.

Un perro del grupo LIBRELA con antecedentes de alopecia desarrolló alopecia leve y eritema leve en el lugar de la inyección los Días 5 y 23. Ambos episodios de alopecia y eritema se resolvieron con tratamiento.

Se inscribió a un total de 89 perros en una continuación no controlada, abierta, de un solo grupo y de 6 meses del estudio de campo de la UE y recibieron inyecciones subcutáneas mensuales de LIBRELA. El estudio proporcionó información de seguridad de campo adicional.

Un perro presentó gastroenteritis aguda y se recuperó después del tratamiento por dolor abdominal, fiebre, vómitos y anorexia. Un perro de raza grande inscrito por osteoartritis de rodilla presentó cojera aguda de las extremidades anteriores que se diagnosticó como displasia de codo. Dos perros presentaron paresia de extremidad posterior de etiología desconocida, uno de los cuales respondió al tratamiento en curso con AINE y uno no.

## INFORMACIÓN DE CONTACTO

Para informar sospechas de eventos adversos con medicamentos, o para obtener asistencia técnica o una copia de la Ficha Técnica de Seguridad, póngase en contacto con Zoetis Inc. al número 1-888-963-8471.

Para obtener más información acerca de las experiencias adversas con medicamentos veterinarios, póngase en contacto con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al número 1-888-FDA-VETS o visite [www.fda.gov/reportanimalae](http://www.fda.gov/reportanimalae).

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

El Bedinvetmab es un anticuerpo monoclonal canino recombinante que se une al factor de crecimiento nervioso (NGF), reduce la unión del NGF a la cinasa A del receptor de tropomiosina (TrkA) y al receptor de neurotrofina p75 (p75<sup>NTR</sup>) y disminuye la transducción de señal TrkA en tipos de células involucradas en el dolor. Los estudios de unión *in vitro* indican que el bedinvetmab se une con alta afinidad al NGF, pero no se une a otras neurotrofinas, incluidas la neurotrofina-3 humana (NT-3), la NT-4 canina y humana, y el factor neurotrófico derivado del cerebro humano (BDNF).

Se ha descubierto que el NGF está elevado en las articulaciones osteoarthriticas de los perros. Después de un estímulo nocivo, los tejidos de la articulación liberan citocinas inflamatorias y NGF.

El NGF se une a los receptores TrkA/p75<sup>NTR</sup> encontrados en los nervios periféricos, las células inmunitarias, las células endoteliales, los sinoviocitos y los condrocitos para inducir la sensibilización periférica, la inflamación neurogénica y el aumento de la percepción del dolor. El Bedinvetmab se une al NGF e impide la señalización celular del NGF/TrkA/p75<sup>NTR</sup>. En estudios *in vitro*, el bedinvetmab inhibe potentemente la señalización mediada por el NGF, según lo medido por una reducción en la proliferación de células TF-1 y bloquea funcionalmente el crecimiento de neuróns inducido por el NGF en las células neuronales PC-12 de las ratas.

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



## Farmacocinética

En un estudio de laboratorio de 6 meses con Beagles adultos sanos, se administró LIBRELA en dosis mensuales que oscilaban entre 1 y 10 mg/kg, el área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C<sub>max</sub>) aumentó casi en proporción a la dosis y el estado de equilibrio se alcanzó después de aproximadamente 2 dosis. En un estudio farmacocinético de laboratorio en Beagles de 0.5 mg/kg a 1.0 mg/kg, se observaron niveles séricos máximos del medicamento entre 4 y 7 días después de la dosificación subcutánea, la biodisponibilidad media relativa a una dosis intravenosa fue de aproximadamente el 86% y la vida media de eliminación fue de aproximadamente 12 días.

En un estudio de campo con la dosis etiquetada en perros con osteoartritis, la vida media fue altamente variable y promedió aproximadamente 19 días (media armónica de 15.8 días). El estado de equilibrio se alcanzó después de 2 dosis.

No se ha caracterizado la vía metabólica del bedinvetmab. Como anticuerpo monoclonal de IgG canina, se espera que el bedinvetmab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de manera similar a la IgG endógena.

## INMUNOGENICIDAD

Los anticuerpos que se unen al bedinvetmab (es decir, un anticuerpo antimedicamento, ADA) se detectaron mediante un método de análisis de ADA de varios niveles (selección, confirmación y titulación). No se realizó el análisis de las muestras de ADA confirmadas para determinar la actividad neutralizante del bedinvetmab. Debido a las limitaciones de los métodos de ensayo realizados para evaluar la inmunogenicidad (de confirmación y titulación), no se determinaron las conclusiones o correlaciones clínicamente relevantes a partir de los datos de inmunogenicidad informados.

En el estudio de eficacia de campo estadounidense, se evaluó la inmunogenicidad en 267 de 272 perros inscritos con osteoartritis después de recibir hasta 3 dosis de LIBRELA. Se confirmó la presencia de ADA preexistentes en 5 de 267 perros; 4 perros en el grupo LIBRELA y 1 perro en el grupo de control. Tres de estos perros tratados con LIBRELA siguieron teniendo ADA confirmados después del tratamiento con LIBRELA. De los perros restantes en los que se evaluó la inmunogenicidad, la presencia de ADA se confirmó el Día 84 en 1 perro en el grupo tratado con LIBRELA y en 1 perro en el grupo de control.

En el estudio de eficacia de campo de la UE, se evaluó la inmunogenicidad en 281 de 287 perros inscritos con osteoartritis después de recibir hasta 3 dosis de LIBRELA. Se confirmó la presencia de ADA preexistentes en 2 de 281 perros, ambos en el grupo de control. De los otros 141 perros en el grupo de control, se confirmó la presencia de ADA en 1 perro después de recibir tratamiento con placebo (en el Día de visita 56 del estudio). De los 138 perros tratados con LIBRELA, se confirmó la presencia de ADA en 2 perros después del tratamiento con LIBRELA (1 perro el Día de visita 84 del estudio y 1 perro el Día de visita 28 del estudio). Ochenta y nueve perros tratados con LIBRELA continuaron con el tratamiento una vez al mes durante seis meses adicionales, y 82 de estos perros fueron evaluados para determinar la inmunogenicidad después de recibir hasta 6 dosis adicionales de LIBRELA. Se confirmó la presencia de ADA en otros 2 perros.

En el estudio de seguridad de 6 meses, se confirmó la presencia de ADA en 2 de los 8 perros de control negativo y no se confirmó ningún ADA en ninguno de los 24 perros a los que se les administraron 7 dosis de LIBRELA.

La incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo depende en gran medida de varios factores, incluidos la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra LIBRELA con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede no ser apropiada.

## EFICACIA

La evidencia general, basada en los resultados de dos estudios de campo, respalda la conclusión de que LIBRELA es eficaz para el control del dolor asociado con la osteoartritis en perros cuando se suministra como mínimo dos dosis administradas con un mes de diferencia.

Se realizaron un estudio de eficacia de campo estadounidense y un estudio de eficacia de campo europeo (UE) con un diseño de estudio similar. Ambos estudios incluyeron un grupo al que se le administró LIBRELA y un grupo de control negativo al que se le administró solución salina estéril. El criterio primario de valoración de la eficacia fue el éxito del tratamiento (Sí/No) en el Día 28 según la evaluación del dueño del dolor medido en el Inventario breve del dolor canino (CBPI).<sup>1-2</sup> El éxito del tratamiento con CBPI fue un criterio secundario de valoración en los Días 7, 14, 42, 56 y 84. El éxito del tratamiento se definió como una reducción de  $\geq 2$  en el Puntaje de interferencia del dolor (PIS) y  $\geq 1$  en el Puntaje de gravedad del dolor (PSS) frente al Día 0. Los perros que recibieron tratamiento de rescate (p. ej., por falta de eficacia [LOE]) o retirados por LOE se contaron como fracasos del tratamiento a partir del día del rescate o del abandono, respectivamente.

Si bien los estudios tuvieron tasas de éxito similares el Día 28 en los grupos de tratamiento a los que se les administró LIBRELA (48% y 45.2%), los estudios tuvieron diferencias en las tasas de éxito en los grupos de control. La tasa de éxito en el grupo de control en el estudio estadounidense fue del 36.1% y la tasa de éxito del grupo de control en el estudio de la UE fue del 17.0%. Según estos resultados, hubo un mayor tamaño del efecto del tratamiento en el estudio de la UE en comparación con el estudio de los EE. UU., de modo que el estudio de los EE. UU. no demostró una diferencia significativa en el Día 28. En el estudio de la UE, la variable de eficacia primaria fue satisfactoria y cumplió con la importancia estadística en el Día 28 (P = 0.0018).

Los datos del CBPI de ambos estudios demostraron un mayor porcentaje de perros que lograron el éxito del tratamiento en el grupo tratado con LIBRELA frente al grupo de control en el Día 42. Esta tasa de éxito se mantuvo con una tercera administración el Día 56 hasta el final del estudio el Día 84. En conjunto, los estudios de EE. UU. y la UE establecen la eficacia de LIBRELA (inyección de bedinvetmab) para el control del dolor asociado con la osteoartritis en perros cuando se suministra como mínimo dos dosis administradas con un mes de diferencia.

## Estudio de eficacia de campo en EE. UU

Se llevó a cabo un estudio de campo controlado, aleatorizado, con enmascaramiento de 84 días en 24 clínicas veterinarias de los EE. UU. En el estudio se inscribieron 272 perros de clientes con signos clínicos de osteoartritis confirmados por radiografía y examen ortopédico. Los perros inscritos se aleatorizaron en una proporción igual a uno de los dos grupos de tratamiento: LIBRELA (0.5 mg/kg, n = 135) o control (solución salina estéril, n = 137) y se trataron los Días 0, 28 y 56. La edad y el peso corporal de los perros oscilaron entre 1.0 y los 17.0 años y entre 1.8 kg y 62.7 kg, respectivamente. El porcentaje de perros considerados éxito del tratamiento según la evaluación del CBPI del propietario fue mayor en los perros tratados con LIBRELA en comparación con el grupo de control en todas las evaluaciones. El estudio no pudo demostrar importancia estadística para la eficacia en el Día 28; sin embargo, la diferencia en el porcentaje de resultados satisfactorios del tratamiento desde el Día 42 en adelante demostró un efecto clínico en el grupo de LIBRELA en comparación con el grupo de control.

Tabla 4. Estudio N.º 1: Porcentaje de éxito medio de cuadrados mínimos por Día de evaluación

Día	Grupo	N	% de éxito
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

## Estudio de eficacia de campo de la UE

Se realizó un estudio de campo controlado, aleatorizado, con enmascaramiento de 84 días en 26 centros de estudio diferentes ubicados en Portugal, Hungría, Irlanda y Alemania. En el estudio se inscribieron 287 perros de clientes con signos clínicos de osteoartritis confirmados por radiografía y examen ortopédico. Los perros se aleatorizaron

en una proporción igual a uno de los dos grupos de tratamiento: LIBRELA (0.5 mg/kg, n = 141) o control (solución salina estéril, n = 146) y se trataron los Días 0, 28 y 56. La edad y el peso corporal de los perros oscilaron entre 1.0 y 17.5 años y entre 1.7 kg y 66.0 kg, respectivamente. El porcentaje de perros considerados éxito del tratamiento según la evaluación del CBPI del propietario fue mayor en los perros tratados con LIBRELA en comparación con el grupo de control en todas las evaluaciones. El estudio cumplió con la importancia estadística en comparación con el control en el Día 28 (criterio primario de valoración de la eficacia; P = 0.0018). La diferencia en el porcentaje de resultados satisfactorios del tratamiento a partir del Día 42 continuó demostrando un efecto clínico en el grupo de LIBRELA en comparación con el grupo de control.

Tabla 5. Estudio N.º 2: Porcentaje de éxito medio de cuadrados mínimos por Día de evaluación

Día	Grupo	N	% de éxito
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

## SEGURIDAD DE LOS ANIMALES

### Margen de 6 meses del estudio de seguridad:

Se administraron concentraciones de LIBRELA (inyección de bedinvetmab) de 15 mg/ml y 30 mg/ml por vía subcutánea a Beagles sanos de 11 a 12 meses de edad (8 perros por grupo) en dosis de 1 mg/kg (1 vez), 3 mg/kg (3 veces) y 10 mg/kg (10 veces) cada 28 días para siete dosis consecutivas. El grupo de control (8 perros) recibió inyecciones de solución salina estéril. Los perros pesaban entre 5.6 kg y 11.7 kg al inicio del estudio.

No se observaron cambios clínicamente significativos en los exámenes neurológicos, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y respiratoria, la presión arterial, la electrocardiografía y el peso de los órganos. Se realizó una evaluación patológica detallada de las articulaciones de hombro, codo, cadera y rodilla.

Se observaron vómitos y heces blandas en todos los grupos durante todo el estudio. Se observaron costras en la cara, el cuello y el tórax en todos los grupos, excepto en el grupo de 1 mg/kg. Se observó enrojecimiento esporádico en el lugar de la inyección en 1 perro de control, 2 perros en el grupo de tratamiento de 1 mg/kg, 5 perros en el grupo de tratamiento de 3 mg/kg y 5 perros en el grupo de tratamiento de 10 mg/kg. Un perro en el grupo de tratamiento de 3 mg/kg tuvo un área facial inflamada leve temporal 26 días después de la primera dosis que se resolvió espontáneamente. Dos perros en el grupo de tratamiento de 3 mg/kg presentaron linfadenopatía el último día del estudio sin hallazgos histopatológicos relacionados. Un perro en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg tuvo una lesión eritematosa circular firme y elevada de aproximadamente 2.5 cm x 3.5 cm con supuración serosanguinolenta leve y costras leves en el área cervical rasurada que se resolvieron en 14 días.

Un perro en el grupo de tratamiento con 1 mg/kg presentó un aumento del valor de la ALP durante el transcurso del estudio, que aumentó tres veces por encima del límite superior del rango de referencia al finalizar el estudio. No hubo correlación macroscópica o histopatológica.

Un perro en el grupo de tratamiento de 1 mg/kg presentó necrosis leve del cartílago en el cúbito izquierdo y erosión en el cartílago del cúbito derecho. Un perro en el grupo de tratamiento de 3 mg/kg presentó entesofitos bilaterales leves del cuello femoral observados en las radiografías antes del tratamiento. Al final de la radiografía del estudio y la evaluación patológica, este perro tenía un osteofito en el acetábulo izquierdo, una leve remodelación del acetábulo izquierdo y entesofitos graves del cuello femoral izquierdo. Microscópicamente, también se observó degeneración de leve a moderada del cartílago con erosión y agotamiento de proteoglicano en el fémur proximal izquierdo y el acetábulo. Los entesofitos leves del cuello femoral derecho fueron del mismo grado que antes del tratamiento. Los hallazgos pueden ser la progresión de una afectación musculoesquelética subyacente; sin embargo, no se puede descartar una posible relación con el tratamiento.

Ninguno de los perros tratados con LIBRELA presentó anticuerpos antimedicamento debido a la administración de bedinvetmab.

### Estudios de seguridad adicionales:

En un estudio de seguridad de laboratorio de dos semanas, ocho perros recibieron de manera simultánea una inyección subcutánea de LIBRELA en el extremo superior de la banda de dosis inherente (1 mg/kg) y catorce días de un AINE inyectable. Este estudio de laboratorio limitado no proporcionó datos suficientes para respaldar una conclusión sobre la seguridad de la administración concurrente de LIBRELA y AINE.

En un estudio exploratorio de seguridad en laboratorio de 3 meses en el que se utilizó una formulación no final de bedinvetmab administrada por inyección subcutánea mensualmente durante cuatro dosis, un perro al que se le administró una dosis de 4 mg/kg presentó abrasión del hocico enrojecida o inflamada, con un recuento elevado de glóbulos blancos y un nivel elevado de globulina y fibrinógeno. Con una de las administraciones de inyección, un perro al que se le administró una dosis de 4 mg/kg tuvo un eritema en el lugar de la inyección de 4 cm x 2 cm con una escara que se resolvió; y un perro al que se le administró una dosis de 1 mg/kg tuvo un eritema en el lugar de la inyección de 3 cm x 1 cm que se resolvió. Otro perro al que se le administró una dosis de 1 mg/kg presentó eritema en el lugar de la inyección, costras y supuración mucopurulenta durante 18 días.

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

LIBRELA (bedinvetmab inyectable) debe almacenarse en un refrigerador, entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). No congelar. Almacene los viales en sus cajas para protegerlos de la exposición prolongada a la luz. Una vez perforado, el contenido del vial se debe administrar de inmediato y la solución restante se debe desechar.

## PRESENTACIONES

LIBRELA está disponible en 5 concentraciones acondicionadas en viales de vidrio de 4 ml que contienen un volumen extraíble de 1 ml de solución transparente. Cada concentración está disponible en cajas de cartón que contienen 2 o 6 viales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown DC, Bell M, Rhodes L. Power of treatment success definitions when the Canine Brief Pain Inventory is used to evaluate carprofen treatment for the control of pain and inflammation in dogs with osteoarthritis. *Amer J Vet Res* 2013; 74(12):1467-1473.

2. Brown D. C., Bell M., Rhodes L. Fe de erratas para: Power of treatment success definitions when the Canine Brief Pain Inventory is used to evaluate carprofen treatment for the control of pain and inflammation in dogs with osteoarthritis. *Amer J Vet Res* 2014; 75(4):353.

Aprobado por la FDA según la NADA n.º 141-562.

**zoetis**

Distribuido por:  
Zoetis Inc.  
Kalamazoo, MI 49007  
Marzo de 2023

# Solensia™ (frunevetmab injection)

7 mg/ml

**Anticuerpo monoclonal felino contra el factor de crecimiento nervioso para administración mediante una inyección subcutánea exclusivamente en gatos.**

**Vial desechable**

## PRECAUCIÓN

La ley federal limita el uso de este medicamento por un veterinario autorizado o con una orden de este.

## DESCRIPCIÓN

SOLENSIA (inyección de frunevetmab) es una solución inyectable estéril que contiene 7 mg/ml de frunevetmab en una solución amortiguadora de histidina (10 mm de monoclóhidrato de L-histidina, D-sorbitol al 5 %, polisorbito 20 al 0.01 %, ajustado a un pH de 6.0 con HCl/NaOH, cantidad suficiente para 1 ml por agua para la inyección). El frunevetmab es un mAb (del inglés *monoclonal antibody*, anticuerpo monoclonal) de inmunoglobulina G felinizado, un anticuerpo murino en el que todas las regiones del anticuerpo murino se reemplazan con contrapartes felinas, excepto por las regiones determinantes de la complementariedad. El frunevetmab se une al NGF (del inglés *nerve growth factor*, factor de crecimiento nervioso) para reducir los efectos de dicho factor. Estos mAb se denominan comúnmente mAb anti-NGF.

## INDICACIÓN

SOLENSIA está indicado para el control del dolor asociado con la artrosis en gatos.

## POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Se debe administrar la dosis adecuada a los gatos según el rango de peso de acuerdo con la siguiente Tabla de administración (Tabla 1) que se encuentra a continuación. A los gatos se les administra el contenido completo de 1 o 2 viales según el peso corporal para lograr una dosis mínima de 0.45 mg/lb. (1 mg/kg) por peso corporal, administrada por vía subcutánea una vez al mes. Retire asepticamente la dosis total con una sola jeringa y adminístrela de inmediato.

El producto no contiene conservantes. El contenido completo de cada vial es solamente para uso único. Una vez perforado, el contenido del vial se debe administrar de inmediato y la solución restante se debe desechar.

Tabla 1. Tabla de administración

Peso del gato (lb)	Peso del gato (kg)	Volumen	Cantidad de viales*
5.5 - 15.4	2.5 - 7 kg	1 ml	1
15.5 - 30.8	7.1 - 14 kg	2 ml	2

\* 1 ml de frunevetmab inyectable por vial

## CONTRAINDICACIONES

No se debe administrar SOLENSIA a gatos con hipersensibilidad conocida al frunevetmab.

No se debe administrar SOLENSIA a gatos de crianza ni en hembras embarazadas o en período de lactancia, ya que puede pasar a través de la barrera sanguínea placentaria y se excreta a través de la leche. Se observaron anomalías fetales, aumento de la mortinatalidad y aumento de la mortalidad fetal posparto en roedores y primates que recibieron mAb anti-NGF.

## ADVERTENCIAS

### Advertencias de seguridad para el usuario

No apto para su administración en humanos. Mantener fuera del alcance de los niños.

Las reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, podrían ocurrir potencialmente en el caso de una autoinyección accidental.

En caso de autoinyectarse por accidente, busque atención médica de inmediato y muestre el prospecto del empaque o la etiqueta al médico.

Las mujeres embarazadas, las mujeres que intentan concebir y las mujeres en período de lactancia deben tener extremo cuidado para evitar la autoinyección accidental.

La importancia del NGF para garantizar un desarrollo normal del sistema nervioso fetal se ha determinado correctamente, y los estudios de laboratorio realizados en primates no humanos con anticuerpos anti-NGF humanos han demostrado evidencia de toxicidad reproductiva y del desarrollo.

## PRECAUCIONES

La administración de mAb se puede asociar a reacciones de hipersensibilidad y reacciones de hipersensibilidad retardada. Si se produce anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad, interrumpa la administración e inicie un tratamiento adecuado.

La administración de SOLENSIA puede estar asociada con costras en la cabeza y el cuello, dermatitis, además de prurito. Sin embargo, los datos previos a la aprobación indican que estos signos no requieren la suspensión de la administración de SOLENSIA (consulte **REACCIONES ADVERSAS** y **SEGURIDAD DE LOS ANIMALES OBJETIVO**).

No se realizaron evaluaciones para determinar si se produjeron interacciones entre SOLENSIA y las vacunas veterinarias.

El tratamiento con SOLENSIA puede provocar la formación de anticuerpos contra el frunevetmab y, potencialmente, la pérdida de eficacia del producto (consulte **Inmunogenia**).

No se ha establecido la administración segura de SOLENSIA con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) concomitantes en gatos. En ensayos clínicos en humanos, se ha informado RPOA (del inglés *rapidly progressing osteoarthritis*, artrosis de progresión rápida) en una pequeña cantidad de pacientes que reciben tratamiento con mAb anti-NGF humanizados. La incidencia de estos eventos aumentó en pacientes humanos que recibían tratamiento a largo plazo con AINE en combinación con un mAb anti-NGF. La RPOA no se ha caracterizado ni informado en gatos.

No se ha evaluado SOLENSIA en gatos menores de 7 meses o con un peso bajo las 5.5 lb.

No se han evaluado los efectos a largo plazo que pueden ocurrir en un plazo superior a 6 meses después de la administración de SOLENSIA. Los primates a los que se les administraron dosis altas de mAb anti-NGF tuvieron un tamaño celular reducido en los somas neuronales posganglionares. El cambio en el tamaño del soma volvió a la normalidad después de suspender la administración del mAb anti-NGF. El NGF participa en el desarrollo normal de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas en los animales en desarrollo. Esto puede ser importante con la administración de SOLENSIA en gatos jóvenes en crecimiento.

No se ha evaluado el uso seguro de este producto con otros mAb.

## REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de SOLENSIA se evaluó en un estudio de campo de 112 días con enmascaramiento y controlado, en el que se evaluó la eficacia de SOLENSIA para el control del dolor asociado a la artrosis en gatos. La inscripción involucró a 275 gatos con un peso de 2.5 kg a 11.4 kg y de 1.6 años a 22.4 años. Además, se trató a 182 gatos con SOLENSIA y a 93 gatos se les administró un control con excipiente. Los gatos recibieron dosis en intervalos de 28 días y recibieron hasta tres inyecciones. A continuación, se presentan las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el estudio de campo.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en el estudio de campo<sup>1</sup>

Reacción adversa	Solensia N = 182 (%)	Control con excipiente N = 93 (%)
Vómito	24 (13.2 %)	10 (10.8 %)
Dolor en el lugar de la inyección <sup>2</sup>	20 (10.9 %)	13 (14 %)
Diarrea	12 (6.6 %)	5 (5.4 %)
Comportamiento anormal y trastornos conductuales <sup>3</sup>	12 (6.6 %) <sup>4</sup>	5 (5.4 %) <sup>5</sup>
Insuficiencia renal <sup>6</sup>	12 (6.6 %)	4 (4.3 %)
Anorexia	12 (6.6 %)	4 (4.3 %)
Letargo	11 (6.0 %)	3 (3.2 %)
Dermatitis	11 (6.0 %)	1 (1.1 %)
Alopecia	10 (5.5 %)	2 (2.2 %)
Deshidratación	8 (4.4 %)	0 (0.0 %)
Cojera <sup>7</sup>	8 (4.4 %)	2 (2.2 %)
Prurito	7 (3.8 %)	0 (0.0 %)
Pérdida de peso	6 (3.3 %)	5 (5.4 %)
Costras en cabeza/cuello	6 (3.3 %)	1 (1.1 %)
Trastorno gingival	5 (2.7 %)	0 (0.0 %)
Infección bacteriana cutánea	4 (2.2 %)	1 (1.1 %)
Otitis externa	4 (2.2 %)	0 (0.0 %)

<sup>1</sup> Si un gato presentó el mismo evento más de una vez, solamente se informa la primera ocurrencia

<sup>2</sup> El producto de control fue el excipiente sin principio activo

<sup>3</sup> Comportamiento anormal del gato

<sup>4</sup> Algunos gatos presentaron, al menos, uno de los siguientes cambios de comportamiento: ansiedad (1), ocultamiento (1), hipersomnia (1), micción inadecuada (5), dormir con el dueño (1), vocalización (3), aumento del comportamiento agresivo (1)

<sup>5</sup> Algunos gatos presentaron, al menos, uno de los siguientes cambios de comportamiento: ansiedad (2), desorientación (1), micción inadecuada (2) y vocalización (1)

<sup>6</sup> Empeoramiento de enfermedad existente

<sup>7</sup> Nueva cojera o empeoramiento de la cojera anterior

La seguridad de SOLENSIA se evaluó en un estudio de campo exploratorio de 56 días con enmascaramiento y controlado, en el que se evaluó la eficacia de SOLENSIA para el control del dolor asociado a la artrosis en gatos. La inscripción involucró a 126 gatos y se trató a 85 de ellos con inyección de frunevetmab fabricada de manera similar al SOLENSIA y a los 41 restantes se les administró un control con excipiente. Los gatos recibieron dosis en intervalos de 28 días y recibieron hasta dos inyecciones. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron trastornos del tubo digestivo, incluidos vómitos y diarrea, además de trastornos de la piel, que comprenden dermatitis/eczema y alopecia relacionados principalmente con la irritación por un collar de monitor de actividad requerido para el estudio.

## Inmunogenia

Todas las proteínas terapéuticas, incluidos los anticuerpos monoclonales, cuentan con el potencial de inmunogenia, como la producción de anticuerpos que se unen a la proteína terapéutica y pueden disminuir la eficacia. Dichos anticuerpos derivados del anfitrión se denominan anticuerpos antimedicamentosos (AAM). Por lo tanto, SOLENSIA tiene el potencial de hacer que un gato produzca AAM contra el frunevetmab.

La presencia de anticuerpos de unión al frunevetmab en gatos se evaluó mediante un método de análisis de detección y confirmación. En estudios de eficacia de campo controlado en gatos que padecen artrosis (consulte **EFICACIA**), 4 de 259 gatos que recibieron SOLENSIA una vez al mes desarrollaron anticuerpos antimedicamentosos (AAM). Un gato obtuvo un resultado positivo para AAM los días 0, 28, 56 y 84. Este gato presentó niveles de concentración plasmática del medicamento no detectables de SOLENSIA los días 28 y 56 y representó un fracaso terapéutico en el análisis de eficacia, lo que indica que los AAM pueden tener importancia clínica. No se llevó a cabo ninguna evaluación de anticuerpos neutralizantes.

La incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo depende en gran medida de varios factores, incluidos la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, es posible que la comparación de la incidencia de anticuerpos contra SOLENSIA con la incidencia de anticuerpos contra otros productos no sea adecuada.

## INFORMACIÓN DE CONTACTO

Para informar sospechas de eventos adversos con medicamentos, o para obtener asistencia técnica o una copia de la SDS (del inglés *Safety Data Sheet*, Ficha Técnica de Seguridad), comuníquese con Zoetis Inc. llamando al número 1-888-963-8471.

Para obtener más información acerca de las experiencias adversas por medicamentos veterinarios, comuníquese con la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Medicamentos) al número 1-888-FDA-VETS o visite <http://www.fda.gov/reportanimalae>.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

El frunevetmab es un anticuerpo monoclonal felinizado recombinante que se une al factor de crecimiento nervioso (NGF), reduce la unión del NGF al receptor de tropomiosina cinasa A (TrkA) y al receptor de p75<sup>NTR</sup> y disminuye la transducción de señal en tipos de células involucradas en el dolor. *Los estudios de unión in vitro* indican que el frunevetmab se une con alta afinidad al NGF, pero no se une a otras neurotrofinas, incluidas la neurotrofina-3 (NT-3) humana, la neurotrofina-4 (NT-4) felina y humana y el BDNF (del inglés *brain-derived neurotrophic factor*, factor neurotrófico derivado del cerebro) humano.

Se ha descubierto que el NGF está elevado en las articulaciones con artrosis de varias especies. Después de un estímulo nocivo, los tejidos de la articulación liberan citoquinas inflamatorias y NGF. El NGF se une a los receptores TrkA/p75<sup>NTR</sup> encontrados en los nervios periféricos, las células inmunitarias, las células endoteliales, los sinoviocitos y los condrocitos para inducir la sensibilización periférica, la inflamación neurogénica y el aumento de la percepción del dolor.

El frunevetmab se une al NGF e impide la señalización celular del NGF/TrkA/p75<sup>NTR</sup>. En estudios *in vitro*, el frunevetmab inhibe potentemente la señalización mediada por el NGF, según lo medido por una reducción en la proliferación de células TF-1, una estirpe celular de eritroleucemia humana, y bloquea funcionalmente la excrecencia de axones inducida por el NGF en las células neuronales PC-12 de las ratas.

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

## Farmacocinética

Un estudio de seguridad de laboratorio en gatos sanos a los que se administró SOLENSIA (frunevetmab inyectable) por vía subcutánea una vez cada veintiocho días en seis dosis consecutivas (2.8 mg/kg), el área bajo la curva (ABC) de tiempo de concentración plasmática desde el tiempo cero

hasta el final del intervalo de dosis y la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) aumentaron de forma inferior a la proporcional a la dosis. La administración cada 28 días produjo una acumulación mínima durante el transcurso de cinco dosis consecutivas de SOLENSIA de 2.8 mg/kg.

**Tabla 3. Media  $\pm$  desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos del frunvetmab después de la administración subcutánea a gatos de laboratorio y con artrosis.**

Parámetro	Gatos de laboratorio	Gatos con artrosis
Dosis (mg/kg)	2.8	3.0
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	42.8 $\pm$ 10.4	30.2 $\pm$ 5.5
$T_{max}^{\#}$ (día)	3.5 (de 1 a 7)	7.0 (de 3 a 7)
ABC (día <sup>+</sup> $\mu$ g/ml)	596 $\pm$ 245	653.0 $\pm$ 132
$t_{1/2}$ (día)	9.8 $\pm$ 3.1	11.0 $\pm$ 2.5
Biodisponibilidad (%)	No se determinó	73.2 $\pm$ 14.8

<sup>#</sup> Mediana y rango

En un estudio cruzado que compara la farmacocinética en gatos de laboratorio sanos y gatos que padecen artrosis natural, la mediana del tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{max}$ ) fue aproximadamente 3.5 días más prolongada en gatos diagnosticados con artrosis que en gatos sanos. La  $C_{max}$  fue mayor en gatos sanos que en aquellos que padecían artrosis. La exposición general al medicamento (ABC) y la semivida fueron similares entre gatos sanos y gatos diagnosticados con artrosis. En comparación con una dosis intravenosa, el frunvetmab administrado por vía subcutánea tuvo una biodisponibilidad de aproximadamente el 73% en gatos diagnosticados con artrosis.

En un estudio de eficacia de campo con la dosis indicada en gatos que padecen artrosis, se logró el estado de equilibrio después de aproximadamente 2 dosis.

## EFICACIA

Debido a las limitaciones que actualmente son inherentes a los estudios diseñados para evaluar el dolor crónico y la respuesta a los medicamentos previstos a fin de controlar el dolor crónico en los gatos, se empleó un método de ponderación de la evidencia con el fin de determinar si la evidencia general respaldaba la conclusión de que SOLENSIA era eficaz para el control del dolor asociado con la artrosis en gatos. Según la opinión actual, los criterios de valoración utilizados a fin de evaluar la eficacia de SOLENSIA para el control del dolor relacionado con la artrosis en gatos son medidas que informa el observador y que las llevan a cabo los dueños o los veterinarios. Considerados en conjunto, los resultados de los dos estudios descritos a continuación demuestran la eficacia de SOLENSIA para el control del dolor relacionado con la artrosis en gatos. La información adicional relacionada con la evaluación de estos estudios, incluidos los criterios de valoración del estudio, se encuentra a disposición en el Resumen de Liberación de Información disponible en <https://animaldrugsatfda.fda.gov>.

### Estudio de eficacia de campo n.º 1

Se llevó a cabo un estudio de campo controlado, aleatorizado, con enmascaramiento de 56 días en 14 clínicas veterinarias de los EE. UU. En el estudio, se inscribió a 126 gatos con dueños y que presentaban signos clínicos de artrosis (A) confirmados mediante radiografía y examen ortopédico. Los gatos inscritos pesaron de 3.3 kg a 10.5 kg y tenían más de 6 meses de vida. Los gatos inscritos se aleatorizaron para el tratamiento con inyección de frunvetmab (n = 85) fabricada de manera similar a SOLENSIA o del control con excipiente (n = 41), administrada por vía subcutánea los días 0 y 28 o por vía intravenosa el día 0 y por vía subcutánea el día 28. Los gatos recibieron una inyección de frunvetmab o del control con excipiente de acuerdo con su peso corporal (los gatos de entre 2.5 y 7 kg recibieron 1 ml y de entre 7.1 y 14 kg recibieron 2 ml).

Los criterios de valoración para el control del dolor asociado a la A incluyeron la comparación de la evaluación por parte del dueño de los CSOM (del inglés *Client Specific Outcomes Measures*, Criterios de Valoración Específicos del Cliente) en los días 14, 28, 42 y 56 en comparación con el período inicial (día 0, antes del tratamiento); las Evaluaciones Generales del Dueño en los días 28 y 56; y la puntuación total del dolor ortopédico completada por el veterinario en la selección y en los días 28 y 56. Para los CSOM, el éxito del tratamiento se definió como una reducción de, al menos, 2 en el puntaje total de los CSOM frente al puntaje en el período inicial. Los gatos que presentaron un aumento en cualquier puntaje individual de la actividad de los CSOM (independientemente del puntaje total de los CSOM) se consideraron como fracasos terapéuticos. Para la Evaluación General del Dueño, el éxito se definió como la percepción por parte del dueño de la respuesta al tratamiento como Buena o Excelente (frente a Aceptable o Deficiente). No se definió el éxito para el puntaje total de dolor ortopédico evaluado por el veterinario. El porcentaje de gatos considerados como éxito del tratamiento según la evaluación de los CSOM por parte del dueño y la Evaluación General del Dueño fue mayor en el grupo de inyección de frunvetmab en comparación con el grupo de control en todas las evaluaciones. El puntaje medio total de dolor ortopédico fue menor en el grupo de inyección de frunvetmab en comparación con el grupo de control en todas las evaluaciones posteriores a la administración.

**Tabla 4. Porcentaje de éxito de los CSOM por día de evaluación**

Día del estudio	Inyección de frunvetmab (%)	Control con excipiente (%)
14	61.8	60.6
28	68.6	55.9
42	73.5	55.9
56	80.0	47.1

**Tabla 5. Porcentaje de éxito en la Evaluación General del Dueño por día de evaluación**

Día del estudio	Inyección de frunvetmab (%)	Control con excipiente (%)
28	63.2	26.3
56	71.1	32.4

**Tabla 6. Media del puntaje total de dolor ortopédico evaluado por el veterinario por día de evaluación**

Día del estudio	Inyección de frunvetmab (cambio desde el período inicial)	Control con excipiente (cambio desde el período inicial)
Selección	31.88	32.25
28	27.08 (-4.8)	28.03 (-4.22)
56	25.69 (-6.19)	27.75 (-4.5)

### Estudio de eficacia de campo n.º 2

Se llevó a cabo un estudio de campo controlado, aleatorizado, con enmascaramiento de 112 días en 21 clínicas veterinarias de los EE. UU. En el estudio, se inscribió a 275 gatos con dueños y que presentaban signos clínicos de artrosis (A) confirmados mediante radiografía y examen ortopédico. Los gatos inscritos pesaron de 2.5 kg a 11.4 kg y tenían entre 1.6 y 22.4 años. Se aleatorizó a los gatos inscritos para recibir tratamiento con SOLENSIA (n = 182) o control con excipiente (n = 93), administrado por vía subcutánea los días 0, 28 y 56. Los gatos recibieron SOLENSIA (inyección de frunvetmab) o control con excipiente de acuerdo con su peso corporal (los gatos de entre 2.5 y 7 kg recibieron 1 ml y de entre 7.1 y 14 kg recibieron 2 ml).

El criterio de valoración primario para el éxito del control del dolor asociado con la A fue la comparación de la evaluación del dueño de los CSOM el día 56 frente al período inicial (día 0, antes del tratamiento). El éxito del tratamiento se definió como una reducción de, al menos, 2 en el puntaje total de los CSOM el día 56 frente al puntaje en el período inicial. Los gatos que presentaron un

aumento en cualquier puntaje individual de la actividad de los CSOM (independientemente del puntaje total de los CSOM) o que recibieron analgesia de rescate antes del día 56 o inmediata se consideraron como fracasos terapéuticos. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el puntaje total de los CSOM los días 28 y 84, las Evaluaciones Generales del Dueño los días 28, 56 y 84 y el puntaje total de dolor ortopédico completado por el veterinario los días 28, 56 y 84. Para la Evaluación General del Dueño, el éxito se definió como la percepción por parte del dueño de la respuesta al tratamiento como Buena o Excelente (frente a Aceptable o Deficiente). No se definió el éxito para el puntaje total de dolor ortopédico evaluado por el veterinario. El porcentaje de gatos considerados como éxito del tratamiento según la evaluación por parte del dueño de los CSOM y la Evaluación General del Dueño fue mayor en el grupo de SOLENSIA en comparación con el grupo de control en todas las evaluaciones. El puntaje medio total de dolor ortopédico fue menor en el grupo de inyección de SOLENSIA en comparación con el grupo de control en todas las evaluaciones posteriores a la administración.

**Tabla 7. Porcentaje de éxito de los CSOM por día de evaluación**

Día del estudio	Solensia (%)	Control con excipiente (%)
28	66.9	51.6
56	75.1	64.8
84	76.5	67.3

**Tabla 8. Porcentaje de éxito en la Evaluación General del Dueño por día de evaluación**

Día del estudio	Solensia (%)	Control con excipiente (%)
28	39.3	30.4
56	59.3	48.3
84	64.6	57.8

**Tabla 9. Media del puntaje total de dolor ortopédico evaluado por el veterinario por día de evaluación**

Día del estudio	Solensia (cambio desde el período inicial)	Control con excipiente (cambio desde el período inicial)
Selección	34.11	33.6
28	28.68 (-5.43)	29.1 (-4.5)
56	27.52 (-6.59)	28.67 (-4.93)
84	27.29 (-6.82)	28.54 (-5.06)

## SEGURIDAD DE LOS ANIMALES OBJETIVO

La inyección de frunvetmab se administró por vía subcutánea a gatos sanos de siete a ocho meses de vida (8 gatos por grupo) en dosis de 2.8 mg/kg (1 dosis), 8.4 mg/kg (3 dosis) y 14 mg/kg (5 dosis) cada 28 días durante seis dosis consecutivas. El grupo de control (8 gatos) recibió inyecciones de control con excipiente. No se observaron cambios clínicamente significativos relacionados con el frunvetmab entre los gatos en el examen físico, la evaluación de la cojera y el peso corporal.

Los hallazgos más frecuentes incluyeron vómitos y diarrea observados de forma esporádica en todos los grupos. La frecuencia más alta de vómitos se produjo en el grupo de 1 dosis. Los hallazgos cutáneos pertinentes a nivel clínico incluyeron abrasiones, alopecia o costras principalmente alrededor del rostro y las orejas. Estos hallazgos se observaron en tres gatos que recibieron 1 dosis, tres gatos que recibieron 3 dosis y un gato que recibió 5 dosis. Otro gato del grupo de 1 dosis desarrolló una lesión ventral en el cuello de 2 cm después del corte de pelo y la obtención de sangre el día 87. Aunque la irritación inicial pareció estar relacionada con el corte de pelo, el prurito grave y persistente inesperado y la recuperación prolongada se consideraron posiblemente relacionados con el medicamento. La lesión cutánea con úlcera se curó cuando se previno el autotraumatismo, incluida la instalación de un collar electrónico durante el resto del estudio.

En ocasiones, los movimientos rápidos y nerviosos se asociaron con las inyecciones, lo que se observó con mayor frecuencia durante la primera administración en todos los grupos de dosis. Ocasionalmente, se observaron costras, pequeñas abrasiones o manchas de alopecia en los lugares de la inyección en todos los grupos de administración. Algunos gatos presentaron inflamación transitoria en los lugares de la inyección.

Se observaron temblores corporales y escalofríos en un gato del grupo de 3 dosis el día 28.

Los valores de creatinina sérica en hembras fueron significativamente mayores en el grupo de 5 dosis en comparación con los testigos (P < 0.10). Los valores de creatinina el día 28 fueron significativamente más altos (P = 0.0239) en el grupo de 1 dosis frente al grupo de control. El día 112, los valores fueron significativamente más altos (P = 0.0443) en el grupo de 5 dosis en comparación con el grupo de control. Los valores de creatinina no excedieron los rangos de referencia en gatos de ningún sexo en ningún momento.

Hubo un gato del grupo de 1 dosis con decoloración focal leve del ligamento cruzado de la articulación tibiofemoral izquierda en la patología macroscópica. No hubo patología correlativa en el examen microscópico. No se notificó cojera en este gato ni en ningún otro durante el transcurso de este estudio.

Un gato del grupo de 1 dosis presentó una baja cantidad de bilirrubina el día 43. Este gato presentó orina oscura y hematuria los días 43 a 45 sin evidencia de IU (infección urinaria) en el análisis de orina. El gato respondió a una dieta para la orina con receta de alimentos enlatados y se recuperó. Este gato también vomitó comida, bilis o pelo durante tres días y tuvo diarrea o heces oscuras, además de melena durante dos días. Otro gato del grupo de 3 dosis presentó una baja cantidad de bilirrubina el día 83 y orina de color naranja. Este gato también presentó una actividad elevada de la lactato deshidrogenasa sérica en tres momentos.

Hubo un gato del grupo de 5 dosis que presentó una baja cantidad de bilirrubina al final del estudio con sedimento lipídico. A este gato también se le diagnosticó lipodosis hepática focal en histopatología.

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

SOLENSIA se debe almacenar en posición vertical en un refrigerador, a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 35 °F a 46 °F). No lo congele. Protéjalo de la luz. Consulte las instrucciones de uso proporcionadas en la sección **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**.

## PRESENTACIONES

SOLENSIA se suministra como una solución amortiguada estéril de 7 mg/ml de frunvetmab en viales de vidrio de un solo uso de 4 ml que contienen un volumen extraíble de 1 ml de solución transparente con un tapón de caucho de butilo y un sobresello de aluminio. Los viales están disponibles en cajas de cartón que contienen 2 o 6 viales.

Aprobado por la FDA según la NADA n.º 141-546.

**zoetis**

Distribuido por:  
Zoetis Inc.  
Kalamazoo, MI 49007

Agosto de 2021

6800005A&P - AW v.1  
Ref.: D300.071 F68