BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Librela 5 mg injektionsvæske, opløsning til hund
Librela 10 mg injektionsvæske, opløsning til hund
Librela 15 mg injektionsvæske, opløsning til hund
Librela 20 mg injektionsvæske, opløsning til hund
Librela 30 mg injektionsvæske, opløsning til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med 1 ml indeholder:

Aktivt stof:

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

*Bedinvetmab er et canint monoklonalt antistof, der er fremstillet ved rekombinant teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO).

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele
L-histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Dinatriumedetat
Methionin
Poloxamer 188
Vand til injektionsvæsker

Produktet bør fremstå klar til let opaliserende opløsning uden synlige partikler.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Til lindring af smerter forbundet med osteoartritis hos hunde.

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til hunde, der er under 12 måneder gamle.
Må ikke anvendes til dyr, der er beregnet til avl.
Må ikke anvendes til drægtige eller diegivende dyr.

3.4 Særlige advarsler

Dette veterinærlægemiddel kan inducere forbigående eller vedvarende antistoffer mod lægemidlet. Induktionen af sådanne antistoffer er ikke almindelig og har i nogle tilfælde ingen effekt eller kan resultere i nedsat virkning hos dyr, der tidligere responderede på behandling.
Hvis der ikke observeres respons eller, hvis der observeres begrænset respons inden for en måned efter initial dosering, kan der observeres en forbedring af respons efter administration af en anden dosis en måned senere. Hvis dyret imidlertid ikke udviser et forbedret respons efter den anden dosis, bør dyrlægen overveje alternative behandlinger.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:
Hvis en hund ikke har været i stand til at motionere ordentligt før behandlingen på grund af dens kliniske tilstand, anbefales det, at hunden gradvist (over et par uger) får lov til at øge mængden af motion (for at forhindre overmotion hos nogle hunde).

Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med følgende forud-eksisterende tilstande: immunmedieret hæmolytisk anæmi, immunmedieret polyarthropati, immunmedieret trombocytopeni.

Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med forud-eksisterende krampeforstyrrelse.

Hvis en hund oplever ny eller øget hævelse af led og/eller ledsmerter efter Librela-behandling (se pkt. 3.6), skal det overvejes at udføre yderligere diagnostik og afbryde behandlingen baseret på det enkelte tilfælde.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som administrerer veterinærlægemidlet til dyr:
Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, kan muligvis forekomme i tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld. Gentagen selvadministration kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner.

Vigtigheden af nervevækstfaktor (nerve growth factor, NGF) for at sikre normal føtal udvikling af nervesystemet er veletableret og laboratorieundersøgelser udført med humane anti-NGF-antistoffer hos ikke-humane primater har vist tegn på reproduktions- og udviklingstoksicitet. Gravide kvinder, kvinder, der forsøger at blive gravide, og kvinder, der ammer, bør udvise stor forsigtighed for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:
Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hunde:

Ikke almindelig (1 til 10 dyr ud af 1 000 behandlede dyr):	Reaktioner på administrationsstedet (såsom hævelse og varme)[1].
Sjælden (1 til 10 dyr ud af 10 000 behandlede dyr):	Diarré, opkastning. Ataksi[2]. Polyuri, urininkontinens. Anoreksi[3], sløvhed, polydipsi.

Meget sjælden (< 1 dyr ud af 10 000 behandlede dyr, herunder enkeltstående indberetninger):	Overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi, hævelse i ansigtet, pruritus)[4], immunmedieret hæmolytisk anæmi, immunmedieret polyartritis, immunmedieret trombocytopeni. Hævelse af led, ledsmerter, knogle- og ledlidelse[5], artritis[6]. Parese, lammelse, krampeanfald.

[1]Lette.
[2]Herunder proprioceptiv ataksi.
[3]Ofte relateret til en forbigående nedsat appetit.
[4]I tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, bør en korrekt symptomatisk behandling administreres.
[5]Ekstraartikulær ny knogledannelse, kombineret med hævelse af led og/eller smerter, der påvirker ledkapslen og tilstødende bløddele efter gentagen administration.
Disse ændringer kan forekomme ensidigt eller bilateralt, kan påvirke flere led, kan være progressive og kan i meget sjældne tilfælde være forbundet med fraktur.
[6]Nyt frembrud af artritis påvirker primært distale led som f.eks. albue, carpus og tarsus ledsaget af hævelse af led og ledsmerter eller forværring af eksisterende artritis. I nogle tilfælde ser artritis ud til at vise atypiske radiologiske fund.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation eller hos avlshunde er ikke fastlagt. Laboratorieundersøgelser med humane anti-NGF-antistoffer i cynomolgusaber har afsløret teratogene og føtotoksiske virkninger.

Drægtighed og laktation:
Må ikke anvendes under drægtighed eller laktation.

Fertilitet:
Må ikke anvendes til avlsdyr.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I en laboratorieundersøgelse af 2 ugers varighed hos unge, raske hunde uden osteoartritis havde dette veterinærlægemiddel ingen bivirkninger, når det blev administreret samtidig med et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (carprofen).

Der foreligger ingen oplysninger om sikkerhed ved samtidig langvarig anvendelse af NSAID og bedinvetmab hos hunde. I kliniske studier hos mennesker er der blevet rapporteret om hurtig progredierende osteoartritis hos patienter, der fik behandling med humaniseret anti-NGF monoklonalt antistof. Forekomsten af disse hændelser steg med høje doser og hos de humane patienter, der fik langvarig (mere end 90 dage) NSAID-behandling samtidig med et anti-NGF monoklonalt antistof.

Der er ikke udført andre laboratorieundersøgelser af sikkerheden ved samtidig administration af dette veterinærlægemiddel med andre veterinærlægemidler. Der blev ikke observeret interaktioner i feltstudier, hvor dette veterinærlægemiddel blev administreret samtidig med andre veterinærlægemidler indeholdende parasiticider, antimikrobielle stoffer, topikale antiseptika med eller uden kortikosteroider, antihistaminer og vacciner.

Hvis der skal administreres en eller flere vacciner samtidig med behandling med dette veterinærlægemiddel, bør vaccinen/vaccinerne administreres på et andet administrationssted end det

veterinærlægemiddels administrationssted for at mindske potentiel påvirkning af vaccinens immunogenicitet.

3.9 Administrationsveje og dosering

Subkutan anvendelse.

Doserings- og behandlingsskema:
Den anbefalede dosis er 0,5-1,0 mg/kg legemsvægt, en gang om måneden.

Hunde, der vejer < 5,0 kg:
Træk 0,1 ml/kg op fra et enkelt 5 mg/ml hætteglas ved brug af aseptisk teknik og administrér subkutant.
Til hunde, der vejer mellem 5 og 60 kg, administreres hele indholdet af hætteglasset (1 ml) i henhold til nedenstående tabel:

	Librela styrke (mg), der skal administreres				
Hundens legemsvægt (kg)	**5**	**10**	**15**	**20**	**30**
5,0-10,0	**1 hætteglas**				
10,1-20,0		**1 hætteglas**			
20,1-30,0			**1 hætteglas**		
30,1-40,0				**1 hætteglas**	
40,1-60,0					**1 hætteglas**
60,1-80,0				**2 hætteglas**	
80,1-100,0				**1 hætteglas**	**1 hætteglas**
100,1-120,0					**2 hætteglas**

Til hunde, der vejer over 60 kg, skal der anvendes mere end ét hætteglas for at administrere en enkeltdosis. I sådanne tilfælde skal indholdet af hvert af de påkrævede hætteglas trækkes op i den samme sprøjte og administreres som en enkelt subkutan injektion (2 ml).

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

Der blev ikke observeret bivirkninger, ud over lette reaktioner på injektionsstedet, i en laboratorieundersøgelse med overdosering, når veterinærlægemiddel blev administreret i 7 på hinanden følgende månedlige doser ved 10 gange den maksimalt anbefalede dosis.
I tilfælde af kliniske tegn på bivirkninger efter en overdosis bør hunden behandles symptomatisk.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode: QN02BG91

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Virkningsmekanisme:
Bedinvetmab er et canint monoklonalt antistof, som er målrettet nervevækstfaktor (NGF). Hæmningen af NGF-medieret cellesignalering har vist at give lindring af smerter forbundet med osteoartritis.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

I en 6-måneders laboratorieundersøgelse med raske, voksne beagle-hunde, der fik administreret bedinvetmab hver 28. dag ved doser i intervallet 1-10 mg/kg, steg AUC og C_{max} næsten proportionalt med dosis, og steady state blev opnået efter cirka 2 doser. I en farmakokinetisk laboratorieundersøgelse med klinisk godkendte doser (0,5-1,0 mg/kg legemsvægt), blev maksimale serumniveauer af lægemidlet (C_{max}) på 6,10 µg/ml observeret 2-7 dage (t_{max} = 5.6 dage) efter subkutan dosering, biotilgængeligheden var cirka 84 %, eliminationshalveringstiden var cirka 12 dage, og gennemsnitlig $AUC_{0-\infty}$ var 141 µg x d/ml.

I et feltstudie af effekten ved den godkendte dosis hos hunde med osteoartritis var den gennemsnitlige terminale halveringstid 16 dage. Steady state blev opnået efter 2 doser.

Ligesom endogene proteiner forventes bedinvetmab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via normale kataboliske veje. Bedinvetmab metaboliseres ikke af cytokrom P450-enzymer; derfor er interaktioner med samtidigt anvendte lægemidler, der er substrater, inducere eller inhibitorer af cytokrom P450-enzymer usandsynlig.

Immunogenicitet:
Tilstedeværelsen af bindende antistoffer mod bedinvetmab hos hunde blev vurderet ved brug af en *multi-tier* tilgang. I feltstudier af hunde med osteoartritis, der fik bedinvetmab en gang om måneden, var tilstedeværelsen af anti-bedinvetmab antistoffer sjælden. Ingen af hundene udviste kliniske tegn på bivirkninger, der blev betragtet som forbundet med bindende antistoffer mod bedinvetmab.

Feltstudier:
I feltstudier af op til 3 måneders varighed blev det vist, at behandling af hunde med osteoartritis havde en gunstig virkning på reduktion af smerter vurderet ved brug af *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI). CBPI er en vurdering, der foretages af dyreejeren, af en individuel hunds respons på smertebehandling vurderet ved smerternes sværhedsgrad (skala fra 0 til 10, hvor 0 = ingen smerter og 10 = ekstreme smerter), smerternes indvirkning på hundens typiske aktiviteter (skala fra 0 til 10, hvor 0 = ingen indvirkning og 10 = fuldstændig indvirkning) og livskvalitet. I det pivotale EU-multicenter-feltstudie udviste 43,5 % af hundene, som blev behandlet med Librela, og 16,9 % af hundene, som blev behandlet med placebo, behandlingssucces defineret som en reduktion på ≥ 1 i smerte-sværhedsgrad-score (*pain severity score* - PSS) og ≥ 2 i smerte-indvirkning-score (*pain interference score* - PIS) på dag 28 efter den første dosis. Indtræden af effekt blev vist 7 dage efter administration med behandlingssucces vist hos 17,8 % af hundene, som blev behandlet med Librela og 3,8 % af hundene, som blev behandlet med placebo. Behandling med bedinvetmab har vist en positiv virkning på alle tre komponenter af CBPI. Data fra et ukontrolleret opfølgende studie af op til 9 måneders varighed indikerede vedvarende virkning af behandlingen.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Må ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: anvendes straks.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Opbevares og transporteres nedkølet (2 °C- 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning.
Beskyttes mod lys.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Klare type I-hætteglas af glas med gummiprop af fluorbutyl.

Pakningsstørrelser:
Papæske med 1 hætteglas à 1 ml.
Papæske med 2 hætteglas à 1 ml.
Papæske med 6 hætteglas à 1 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zoetis Belgium

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/2/20/261/001-015

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 10/11/2020

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

{MM/ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen.