

CLIENT INFORMATION SHEET FOR LENIVIA (IZENIVETMAB INJECTION)

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

What is Lenivia?

Lenivia is indicated to alleviate pain associated with arthritis. Lenivia (inzenivetmab injection) is a monoclonal antibody targeting a protein that stimulates arthritis pain in dogs called Nerve Growth Factor (NGF). Lenivia is administered by subcutaneous injections every 3 months under the supervision of a veterinarian.

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

- While there is no cure for arthritis, Lenivia can alleviate arthritis pain for 3-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).
- If the response to treatment is not as desired, 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, including previous and current medical problems: balance problems, trouble standing or walking, drinking more, urinating more.
- The risks and benefits of using a monoclonal antibody.
- All medicines that you are giving your pet or plan to give your pet, including non-prescription products, and nutritional supplements,
- Any previous, or current, monoclonal antibody therapy your dog has received.
- If your pet is or will be breeding, pregnant or lactating.

Dogs should not be given Lenivia:

- 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 Lenivia (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 Lenivia.

What possible side effects could occur from the use of Lenivia?

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

- Balance problems
- Weakness or trouble standing
- Decrease appetite
- Vomiting or diarrhea
- Drinking more, urinating more

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.

FICHE D'INFORMATION SUR LENIVIA (IZÉNIVETMAB POUR INJECTION) POUR LES CLIENTS

Passez en revue les renseignements ci-dessous avec votre médecin vétérinaire chaque fois que votre chien reçoit une injection de Lenivia^{MC}. Cette fiche constitue un résumé et ne remplace pas les consignes de votre médecin vétérinaire. Pour obtenir plus d'information sur Lenivia, notamment sur son administration et sur les précautions et les mises en garde relatives à son utilisation, veuillez-vous référer à la monographie du produit.

Qu'est-ce que Lenivia?

Lenivia est indiqué pour soulager la douleur associée à l'arthrose. Lenivia (izénivetmab pour injection) est un anticorps monoclonal qui cible le facteur de croissance du tissu nerveux (NGF), une protéine qui stimule la douleur liée à l'arthrose chez les chiens. Lenivia est administré en injections sous-cutanées tous les 3 mois sous la supervision d'un médecin vétérinaire.

À quoi puis-je m'attendre si mon chien est traité par Lenivia?

- Bien qu'il n'y ait pas de remède pour guérir l'arthrose, Lenivia peut soulager la douleur associée à l'arthrose pendant 3 mois après son injection.
- Si votre chien ne pouvait pas faire d'exercice avant le traitement en raison de son état, il est recommandé de procéder à une augmentation graduelle de l'exercice sur une période de quelques semaines afin d'éviter les blessures.
- Si la réponse au traitement n'est pas satisfaisante, parlez-en à votre médecin vétérinaire pour envisager d'autres traitements.

De quoi devrais-je discuter avec mon médecin vétérinaire?

- Tout signe de douleur que vous avez observé (baisse du niveau d'activité, boiterie, raideur changements affectant l'humeur).
- Importance de la gestion du poids et de l'exercice dans la prise en charge de la douleur liée à l'arthrose.
- État de santé général de votre animal, incluant les problèmes médicaux antérieurs et en cours : trouble de l'équilibre, difficultés à se tenir debout ou à marcher, augmentation de la consommation d'eau ou de la production d'urine.
- Risques et bienfaits de l'utilisation d'un traitement à base d'anticorps monoclonaux.
- Tous les médicaments que vous donnez à votre animal ou que vous envisagez de lui donner, y compris ceux qui sont vendus sans ordonnance et les suppléments alimentaires
- Tout traitement avec un anticorps monoclonal que votre chien a reçu antérieurement ou actuellement.
- Si votre animal est ou sera utilisé pour la reproduction ou, s'il s'agit d'une femelle, si elle est gestante ou si elle allaite des petits

Votre chien ne devrait pas recevoir Lenivia :

- s'il est âgé de moins de 12 mois;
- si vous planifiez de faire reproduire votre chien ou s'il s'agit d'une femelle en gestation ou en lactation;
- s'il a déjà eu une réaction allergique au traitement par Lenivia (anaphylaxie, démangeaisons cutanées, enflure du visage);
- si son état de santé actuel n'est pas bien compris ou a changé récemment. Dans ce cas, d'autres tests pourraient être recommandés avant d'amorcer le traitement par Lenivia.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de Lenivia?

Les signes cliniques suivants ont été observés chez des chiens traités par Lenivia. Ces signes peuvent indiquer que votre animal ne tolère pas bien Lenivia ou qu'il présente un autre problème médical.

- Troubles de l'équilibre
- Faiblesse et difficulté à se tenir debout
- Diminution de l'appétit
- Diarrhée ou vomissements
- Augmentation de la consommation d'eau ou de la production d'urine

Il est important de communiquer avec votre médecin vétérinaire si vous observez le moindre signe d'anomalie ou d'intolérance chez votre chien. Des tests supplémentaires pourraient être recommandés pour déterminer la cause sous-jacente.

Les réactions graves, telles que l'anaphylaxie, nécessitent une intervention vétérinaire d'urgence.

Package Insert

DIN XXXXXXXXX, DIN XXXXXXXXX
DIN XXXXXXXXX, DIN XXXXXXXXX
DIN XXXXXXXXX

LENIVIA®

izenivetmab injection

Veterinary Use Only

Caninized anti-Nerve Growth Factor monoclonal antibody

For dogs

DESCRIPTION

LENIVIA® (izenivetmab injection) is a sterile injectable solution containing 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, or 3.0 mg/mL of izenivetmab in histidine buffer [(L- histidine and histidine HCl monohydrate), trehalose dihydrate, disodium EDTA dihydrate, L-methionine, and poloxamer 188]. Izenivetmab is a caninized IgG monoclonal antibody (mAb), in which the antigen binding regions from murine B cell sequence were inserted into canine IgG sequences, and is expressed through recombinant DNA techniques in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Izenivetmab binds to nerve growth factor (NGF) to reduce NGF's effects. Such mAbs are commonly referred to as anti-NGF mAbs.

INDICATION

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

DIRECTIONS FOR USE

The dose of LENIVIA is 0.05 - 0.1 mg/kg body weight, administered subcutaneously once every 3 months. It is important that LENIVIA is re-dosed every 90 days to maintain consistent pain control.

Dogs should be dosed by weight range according to the Dosing Table below. Dogs are given the full contents of 1 or 2 vials of the appropriate concentration based on body weight. The product does not contain a preservative. The full contents of each vial is for single use only.

Once punctured, contents of the vial should be used immediately, and any remaining solution should be discarded.

Aseptically withdraw the total dose into a single syringe and administer immediately.

Dosing Table

Body Weight	Number and Strength (mg/mL) of LENIVIA vials to be administered								
In kg	0.5 mg/mL		1.0 mg/mL Mint		1.5 mg/mL Teal		2.0 mg/mL Grey		3.0 mg/mL

Draft Product Labels
LENIVIA

	Dark Green							Dark Purple
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

Dogs weighing < 5.0 kg:

Aseptically withdraw 0.1 mL/kg from a 0.5 mg/mL vial (Dark Green vial) into a syringe and administer immediately. Discard the vial after the dose has been withdrawn.

CONTRAINDICATIONS

Do not administer to dogs with known hypersensitivity to izenivetmab.
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. Use with caution in dogs with known hypersensitivity to other immunoglobulin therapies.
- Treatment with LENIVIA may result in the formation of transient or persistent anti-izenivetmab antibodies and potentially the loss of product effectiveness (see **IMMUNOGENICITY**).
- There are no safety data on the concurrent use of NSAIDs or other monoclonal antibodies and izenivetmab in dogs. If the response to treatment is inadequate, additional modes of treatment(s) for pain management may be needed for up to 3 months following LENIVIA injection.
- LENIVIA has not been studied in dogs that have a history of cruciate ligament rupture within six months before initial product use, as these cases were excluded from the field studies.
- Long term effects which may occur more than 9 months after the use of LENIVIA have not been evaluated.
- NGF is expressed within the heart and vasculature, and the long-term effects of reduced NGF in dogs with cardiac disease are unknown.
- Primates receiving high doses of anti-NGF monoclonal antibodies had anatomical changes in postganglionic cell bodies (reduced size and number of neurons). The change in cell body size returned to normal after anti-NGF monoclonal antibody administration was discontinued. NGF is involved in the normal development of sensory and sympathetic nerve fibers in developing animals. This may be important with use of LENIVIA in young growing dogs.

Draft Product Labels
LENIVIA

- The safety of LENIVIA in skeletally immature (12-18-month-old) large breed dogs has not been evaluated.
- 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 the amount of exercise they take (to prevent overexercise and sprain/strain injury).

WARNINGS

Keep out of reach of children.

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, could potentially occur in the case of accidental self-injection.

In case of accidental self-injection, seek medical advice immediately and show the package insert, vial, or carton to the physician.

Pregnant women, women trying to conceive, and breastfeeding women should take extreme care to avoid accidental self-injection. The importance of Nerve Growth Factor in ensuring normal fetal nervous system development is well-established and laboratory studies conducted on nonhuman primates with human anti-NGF antibodies have shown evidence of reproductive and developmental toxicity.

ADVERSE REACTIONS

The safety of LENIVIA was evaluated in a masked, controlled, nine-month field study conducted in Europe to evaluate the efficacy of LENIVIA for the control of pain associated with osteoarthritis in dogs. Enrollment included 574 dogs; 289 treated with LENIVIA and 285 treated with a negative control (sterile saline). The enrolled dogs were at least 1 year of age (1 to 19 years old, mean age 8.8 years), weighed between 1.0 to 57.1 kg and were of various breeds or non-purebred. Dogs were dosed at 3- month intervals and received up to three injections. The most relevant adverse reactions reported during the study are presented in the table below.

Number (%) of Dogs with Adverse Events Reported in the European Field Study occurring at least once in > 2% of the LENIVIA group

Adverse Reaction*	LENIVIA n (%) (Total N = 289)	Negative Control n (%) (Total N =285)
Any Adverse Event	158 (54.7)	154 (54.0)
Lethargy	39 (13.5)	22 (7.7)
Emesis	27 (9.3)	20 (7.0)
Anorexia	27 (9.3)	17 (6.0)
Diarrhea	25 (8.7)	24 (8.4)
Abdominal pain	15 (5.2)	11 (3.9)
Weight loss	12 (4.2)	6 (2.1)
Pain on injection	11 (3.8)	5 (1.8)
Arthritis	10 (3.5)	5 (1.8)
Polydipsia	10 (3.5)	2 (0.7)
Polyuria	10 (3.5)	1 (0.4)

Draft Product Labels
LENIVIA

Lymphadenopathy	8 (2.8)	3 (1.1)
Ataxia	8 (2.8)**	0 (0.0)

*An adverse event may have occurred more than once in a dog; only the first occurrence was counted.

**Ataxia in 3 of the LENIVIA treated dogs could not be explained. One dog had a momentary imbalance, head tilt, facial paralysis, hypersalivation, and an inability to blink. A second dog was unstable on its hind legs but the signs resolved the same day. A third case had a staggering episode that resolved within a few minutes. The dog died unexpectedly at home 5 days later due to an unknown cause; no necropsy was done.

There were three LENIVIA treated dogs in the 9-month European field study with sudden onset of severe pain that may be associated with osteoarthritis (OA) and/or back pain:

- A 14.0 year old male dog was withdrawn for lack of efficacy (Day 17) and euthanized (Day 17). On Day 1 there was a significant improvement in the dog's activity level and pain, reported as severe on Day 0. However, on study days 2-17 severe pain due to osteoarthritis was reported. On day 16 the dog was tachycardic and tachypneic and had severe back pain and the veterinarian attributed the back pain to increased activity on study day 1.
- A 9.5 year old female dog was dosed twice (Day 0, Day 90) and was withdrawn for lack of efficacy (Day 105) and euthanized (Day 105). Extensive radiographic changes consistent with degenerative joint disease/osteoarthritis of both coxo-femoral joints were present at screening. Pain associated with osteoarthritis improved after the first dose of LENIVIA. No adverse events were reported until Day 96 when an urinary tract infection was suspected and treated. On Day 101, the dog was anorexic, painful, lethargic, had a cardiac arrhythmia, tachypnea and had no response to the second LENIVIA injection.
- A 6.5 year old female dog was dosed once (Day 0) and was withdrawn for lack of efficacy (Day 91). The dog enrolled with radiographic confirmation of left elbow OA and chronic arthritis in the cervical vertebrae. On Day 84 an exam showed hind limb lameness on left side, tail retracted and the dog was painful when the lumbar spinal area was touched. Sudden and intense pain was noted when the head was turned. On Day 89 MRI findings revealed multifocal and severe degenerative lumbosacral stenosis – disc protrusion and spondylosis deformans in C6-Th1, Th4-8, Th12-L1 and L6-S1.

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

INFORMATION FOR ANIMAL OWNERS

There is a separate Client Information Sheet for LENIVIA. It should be given to the dog owner before treatment.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Izenivetmab is a recombinant caninized monoclonal antibody that binds to nerve growth factor (NGF), reduces NGF binding to tropomyosin receptor kinase A (TrkA) and p75 neurotrophin receptor (p75NTR), and decreases TrkA signal transduction in cell types involved in pain. In vitro binding studies suggest that izenivetmab binds with high affinity to NGF but does not bind to other neurotrophins including human neurotrophin-3 (NT-3), canine and human NT-4, and human brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

NGF has been found to be elevated in the osteoarthritic joints of dogs. Following a noxious stimulus, inflammatory cytokines and NGF are released by tissues of the joint.

NGF binds to TrkA/p75NTR receptors found on peripheral nerves, immune cells, endothelial cells, synoviocytes, and chondrocytes to induce peripheral sensitization, neurogenic inflammation, and increased pain perception. Izenivetmab binds to NGF and prevents NGF/TrkA/p75NTR cellular signaling. In in vitro studies, izenivetmab potently inhibits NGF-mediated signaling as measured by a reduction in TF-1 cell proliferation and functionally blocks NGF-induced neurite outgrowth in rat PC-12 neuronal cells.

NGF binds to TrkA receptors located on immune cells to elicit the release of additional proinflammatory mediators, including NGF itself. These inflammatory mediators lead to further peripheral sensitization involved in pain perception. Anti-NGF mAbs have previously been shown to reduce the expression of these inflammatory mediators in rat PC-12 neuronal cells. Izenivetmab reduces the expression of these inflammatory mediators in other cell types involved in pain signaling such as dorsal root ganglion sensory neurons.

Pharmacokinetics

In a laboratory pharmacokinetic study in healthy adult beagle dogs administered izenivetmab at 0.05 – 0.1 mg/kg, maximum serum concentration (C_{max}) following subcutaneous administration was 0.414 $\mu\text{g/mL}$ and occurred at an average of 3 days post-dose. Mean bioavailability by the subcutaneous route relative to an intravenous dose was $\geq 102\%$ and the elimination half-life was approximately 10 days. In a 26-week laboratory study in healthy adult beagle dogs administered izenivetmab once every 12 weeks at doses from 0.1 – 0.6 mg/kg, the AUC and C_{max} increased approximately in proportion to dose and no accumulation was observed with repeated dosing. In a 9-month repeat dose field safety and efficacy study of izenivetmab at the labeled dose in adult dogs with OA, the elimination half-life was 13.5 days. NGF bound to izenivetmab has a terminal half-life of 38 days. No accumulation was observed with repeat dosing.

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

EFFICACY

A 270-day (9-month) masked, randomized, controlled field study was conducted at 37 European veterinary clinics in Portugal (12 sites), Ireland (10 sites), Hungary (5 sites), Germany (6 sites), and Netherlands (4 sites). The study enrolled 574 client-owned dogs (1-19 years; 1-57 kg) with clinical signs of osteoarthritis (OA) confirmed by radiography and orthopedic examination. Enrolled dogs were randomized at an equal ratio into one of two treatment groups: LENIVIA (0.05 mg/kg, n=289) or control (sterile saline, n=285) and were treated on Days 0, 90, and 180. The primary efficacy endpoint was treatment success (Yes/No) at Day 90 based on owner assessed Canine Brief Pain Inventory (CBPI). Treatment success was defined as a reduction of ≥ 2 in Pain Interference Score (PIS) and ≥ 1 in 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.

Draft Product Labels
LENIVIA

Primary efficacy: A significantly greater percentage of LENIVIA-treated dogs (36.3%, with a 95% confidence interval of 28.2-45.2%) achieved CBPI treatment success vs placebo (21.4%, with a 95% confidence interval of 15.4-29%) at Day 90 (P=0.0029). The results of the field study demonstrate that LENIVIA, administered at a target dose of 0.05 mg/kg-0.1 mg/kg body weight subcutaneously every 3 months, was efficacious for the alleviation of pain associated with osteoarthritis in dogs.

Least Squares Mean Percent Success

Study Day	Percent Success LENIVIA Group (n = 289)	Percent Success Control Group (n = 285)	p-value
90	36.3%	21.4%	0.0029

Secondary efficacy:

CBPI treatment success rate by assessment day: The proportion of dogs considered treatment successes based on the CBPI assessment was greater in the LENIVIA group compared to the control product (CP) group on all assessment days.

Least Squares Mean Percent Success by Assessment Day

Assessment Day	Treatment Group	Total Dogs n	% Success
7	LENIVIA	268	23.1
	Control	269	11.5
14	LENIVIA	278	35.0
	Control	274	16.8
21	LENIVIA	277	43.4
	Control	275	22.3
30	LENIVIA	276	49.1
	Control	272	26.1
90	LENIVIA	255	36.3
	Control	257	21.4
104	LENIVIA	249	46.2
	Control	256	28.5
180	LENIVIA	244	34.9
	Control	255	23.6
194	LENIVIA	232	47.6
	Control	242	25.4
270	LENIVIA	233	37.5
	Control	249	20.5

Draft Product Labels LENIVIA

The mean CBPI pain severity scores (PSS) were lower in the LENIVIA group compared to the control group at Days 7, 14, 21, 30, 90, 104, 180, 194, and 270 and the difference was statistically significant ($P < 0.05$) on all days except Days 90, 180 and 270. The CBPI mean pain interference scores (PIS) in the LENIVIA group were numerically and statistically lower compared to the control group except for Day 90 and Day 180 where the mean PIS was numerically lower in LENIVIA group but not statistically different from the control group ($P = 0.0577$ and $P = 0.0832$, respectively).

The CBPI based maximum treatment success frequency was observed up to 30 days after each LENIVIA administration.

Concomitant medications were administered to 61.1% (174/285) of the negative control animals and 56.7% (164/289) of the LENIVIA-treated animals. The most commonly administered concomitant medications were analgesics, anti-inflammatories, systemic antibacterials, and parasiticides. Thirty-one LENIVIA treated dogs were vaccinated prior to the final day of the study.

ANIMAL SAFETY

LENIVIA (izenivetmab injection) at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0 mg/mL concentrations were administered to 12- to 13-month-old, healthy Beagles (8 dogs per group) at doses of 0.1 mg/kg (1X the maximum dose), 0.3 mg/kg (3X), and 0.6 mg/kg (6X) every 84 days for three consecutive doses. The control group (8 dogs) received saline injections. Dogs weighed 6.1 to 11.1 kg at study initiation.

There were no clinically significant changes noted in general health, veterinary clinical, body weight, food consumption, blood pressure, respiration rates, electrocardiography, radiography, hematology, coagulation, serum chemistry, urinalysis, SDMA, or organ weights.

There was one dog in the 3X group that struggled on injection and erythema at the injection sites was noted sporadically in all test article groups on Day 85. Vomiting and soft stool were noted across all groups throughout the study.

Mean body temperatures were statistically increased in the 6X group at multiple timepoints. Mean prostate weights were statistically significantly ($p < 0.10$) lower in the 3X and 6X group males. Mean testis weights were significantly ($p < 0.10$) lower in the 1X group males and in the 6X group males. There were no histopathological abnormalities associated with the differences in organ weights.

Microscopic examination of multiple bone and joint tissues revealed no changes attributable to LENIVIA. Minimal to moderate cartilage degeneration was observed intermittently in the joints examined in both treated and control dogs. These findings were consistent with spontaneous background changes observed in control dogs and were not considered treatment related.

Two animals of the 6X group showed a minimal neuronal atrophy and increased density of glial cells in only one ganglion (cranial mesenteric). The rest of the samples did not show these findings (166 out of 168 ganglia evaluated from LENIVIA-treated animals). These findings were not associated with clinical signs.

LENIVIA, administered to healthy 12-13-month-old Beagles, at 1, 3, or 6 times the high end of the inherent dose band, demonstrated an adequate margin of safety when administered subcutaneously once every 84 days for three consecutive doses.

IMMUNOGENICITY

All therapeutic proteins, including monoclonal antibodies, have the potential for immunogenicity, including the production of antibodies that bind to the therapeutic protein and may decrease effectiveness. Such host derived antibodies are termed anti-drug antibodies (ADA). LENIVIA, therefore, has the potential to cause the dog to produce ADAs against izenivetmab.

Antibodies binding to izenivetmab (i.e., an anti-drug antibody, ADA), were detected using a multi-tiered ADA testing approach.

Immunogenicity to izenivetmab was evaluated in a 9-month repeat dose field safety and efficacy study of izenivetmab at the labeled dose in adult dogs with OA. A total of 283 dogs in the placebo group and 289 dogs in the izenivetmab-treated group were evaluated for immunogenicity. Immunogenicity was observed in 2.83% (8/283) of the placebo dogs (assumed to be false positives) and in 3.46% (10/289) of the izenivetmab-treated dogs (treatment-emergent immunogenicity). Immunogenicity to izenivetmab was associated with lower serum concentrations in 7/10 dogs, loss of efficacy in 2/10 dogs, and in one dog the effect on efficacy was unclear. There were no adverse events (AEs) related to the immunogenicity findings.

In a 26-week margin of safety study using 32 healthy Beagles, incidence of treatment-induced immunogenicity was 0.0% (0/8) in the control group and 4.17% (1/24) in the izenivetmab-treated groups. One izenivetmab-treated dog had a transient positive response with non-neutralizing ADAs and no impact on the drug elimination. There was no decrease in serum izenivetmab concentrations, and no AEs were associated with the formation of ADAs.

STORAGE

Store between 2 and 8°C. Do not freeze. Store in the original package. Protect from light. Once punctured, contents of the vial should be used immediately, and any remaining solution should be discarded.

PRESENTATION

Each strength of LENIVIA (i.e., 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 and 3.0 mg/mL) is supplied in 4 mL glass vials containing an extractable volume of 1 mL of clear solution. The vials are packaged in cardboard boxes with either 2 or 6 vials. Not all pack sizes may be marketed.

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



Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

Dépliant

DIN XXXXXXXXX, DIN XXXXXXXXX
DIN XXXXXXXXX, DIN XXXXXXXXX
DIN XXXXXXXXX

LENIVIA^{MD}

izénivetmab pour injection

Usage vétérinaire seulement

Anticorps monoclonal caninisé ciblant le facteur de croissance du tissu nerveux (NGF)

Pour chiens

DESCRIPTION

LENIVIA^{MD} (izénivetmab pour injection) est une solution injectable contenant 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 ou 3.0 mg d'izénivetmab par mL dans une solution tampon d'histidine [(L-histidine et chlorhydrate de L-histidine monohydraté), tréhalose dihydraté, disodique EDTA dihydraté, L-méthionine, et poloxamère 188]. Izénivetmab est un anticorps monoclonal caninisé de type IgG, dans lequel les régions de liaison à l'antigène issues de la séquence de cellules B murines ont été insérées dans des séquences d'IgG canin, et qui est exprimé par des techniques d'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). L'izénivetmab se lie au facteur de croissance du tissu nerveux (NGF) pour en réduire les effets. Les anticorps monoclonaux qui agissent ainsi sont communément appelés « anticorps monoclonaux anti-NGF ».

INDICATIONS

LENIVIA est indiqué pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez les chiens.

MODE D'EMPLOI

La dose recommandée de LENIVIA est de 0,05-0,1 mg/kg de poids corporel, à administrer par voie sous-cutanée tous les 3 mois. Il est important que LENIVIA soit réadministré tous les 90 jours afin de maintenir une maîtrise constante de la douleur.

La dose administrée aux chiens est déterminée en fonction de leur poids, conformément à la fiche posologique ci-dessous. Il faut administrer la totalité du contenu d'un ou de deux flacons de la teneur appropriée en fonction du poids du chien. Le produit ne contient pas d'agent de conservation. Chaque flacon ne peut être utilisé qu'une seule fois. Une fois le flacon ouvert, son contenu doit être utilisé immédiatement et toute portion non utilisée doit être jetée.

Prélever de façon aseptique toute la dose dans une seule seringue et l'administrer immédiatement.

Fiche posologique

Poids corporel	Nombre de flacons de LENIVIA de chaque teneur (mg/mL) à administrer
----------------	---

kg	0,5 mg/mL (flacon vert foncé)	1,0 mg/mL (flacon vert pâle)	1,5 mg/mL (flacon bleu- vert)	2,0 mg/mL (flacon gris)	3,0 mg/mL (flacon mauve)
5,0-10,0	1 flacon				
10,1-20,0		1 flacon			
20,1-30,0			1 flacon		
30,1-40,0				1 flacon	
40,1-60,0					1 flacon
60,1-80,0				2 flacons	
80,1-100,0				1 flacon	+ 1 flacon
100,1-120					2 flacons

Chiens pesant moins de 5,0 kg :

Prélever de façon aseptique une dose de 0,1 mL/kg d'un flacon de 0,5 mg/mL (de couleur vert foncé) et administrer le produit immédiatement. Jeter le flacon après avoir retiré la dose.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer aux chiens ayant une hypersensibilité connue à l'izénivetmab.

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 d'anticorps monoclonaux peut être associée à des réactions d'hypersensibilité ainsi que des réactions d'hypersensibilité retardée. Si une anaphylaxie ou toute autre réaction d'hypersensibilité se produit, cesser l'utilisation et instaurer un traitement approprié. Il faut utiliser le produit avec prudence chez les chiens présentant une hypersensibilité connue à d'autres traitements à base d'immunoglobulines.
- Le traitement par LENIVIA peut induire la formation temporaire ou persistante d'anticorps anti-izénivetmab qui pourraient potentiellement réduire l'efficacité du produit (voir la section **IMMUNOGÉNÉCITÉ**).
- Aucune donnée d'innocuité n'est disponible sur l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'autres anticorps monoclonaux avec l'izénivetmab chez les chiens. Si la réponse au traitement est insuffisante, des modes de traitement supplémentaires pour soulager la douleur peuvent être nécessaires pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 mois après l'injection de LENIVIA.
- L'emploi de LENIVIA n'a pas été étudié chez les chiens ayant eu une rupture du ligament croisé dans les six mois précédant l'utilisation initiale du produit, car ces chiens ont été exclus des études menées sur le terrain.
- La survenue d'effets à long terme plus de 9 mois après l'utilisation de LENIVIA n'a pas été évaluée.
- Le NGF est exprimé dans le cœur et le système vasculaire, et les effets à long terme d'une réduction de la quantité de NGF chez les chiens souffrant d'une maladie cardiaque sont inconnus.

- Des primates recevant des doses élevées d'anticorps monoclonaux anti-NGF ont présenté des modifications anatomiques des corps cellulaires postganglionnaires (réduction de la taille et du nombre de neurones). La taille des corps cellulaires est revenue à la normale après l'arrêt de l'administration des anticorps monoclonaux anti-NGF. Le NGF participe au développement normal des fibres nerveuses sensorielles et sympathiques chez les animaux en croissance. Cet aspect peut être important lors de l'utilisation de LENIVIA chez les jeunes chiens.
- L'innocuité de LENIVIA n'a pas été évaluée chez les chiens de grandes races ayant une ossature immature (âgés de 12 à 18 mois).
- 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 et les blessures (telles que les foulures ou les entorses).

MISES EN GARDE

Garder hors de la portée des enfants.

Des réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent potentiellement survenir en cas d'auto-injection accidentelle.

En cas d'auto-injection accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la notice d'emballage, la boîte ou le flacon du produit.

Les femmes enceintes, les femmes qui essaient de concevoir et les femmes qui allaitent doivent faire très attention pour éviter l'auto-injection accidentelle. L'importance du NGF dans le développement normal du système nerveux du fœtus est bien établie, et des études menées en laboratoire sur des primates non humains recevant des anticorps humains anti-NGF ont révélé des signes de toxicité pour la reproduction et le développement.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

L'innocuité de LENIVIA a été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée avec insu menée sur le terrain en Europe d'une durée de neuf mois afin d'évaluer l'efficacité de LENIVIA pour la maîtrise de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez les chiens. L'étude a porté sur 574 chiens, dont 289 ont été traités par LENIVIA et 285 ont reçu de solution saline stérile (groupe témoin négatif). Les chiens admis étaient âgés d'au moins 1 an (entre 1 et 19 ans; âge moyen de 8,8 ans), pesaient entre 1,0 et 57,1 kg, et étaient des chiens croisés ou de races pures diverses. Les chiens ont été traités à des intervalles de 3 mois et ont reçu jusqu'à trois injections. Les réactions indésirables les plus pertinentes au cours de l'étude sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Nombre (%) de chiens ayant présenté des manifestations indésirables lors de l'étude sur le terrain menée en Europe, survenant au moins une fois chez plus de 2 % des chiens du groupe LENIVIA

Réaction indésirable^a	Groupe LENIVIA n (%) (289 chiens au total)	Groupe témoin négatif n (%) (285 chiens au total)
Tout évènement indésirable	158 (54,7)	154 (54,0)
Léthargie	39 (13,5)	22 (7,7)
Vomissement	27 (9,3)	20 (7,0)

Draft Product Labels
LENIVIA

Anorexie	27 (9,3)	17 (6,0)
Diarrhée	25 (8,7)	24 (8,4)
Abdominal Pain	15 (5,2)	11 (3,9)
Perte de poids	12 (4,2)	6 (2,1)
Douleur lors de l'injection	11 (3,8)	5 (1,8)
Arthrite	10 (3,5)	5 (1,8)
Polydipsie	10 (3,5)	2 (0,7)
Polyurie	10 (3,5)	1 (0,4)
Lymphadénopathie	8 (2,8)	3 (1,1)
Ataxie	8 (2,8) ^b	0 (0,0)

^aUne réaction indésirable peut avoir été observée plus d'une fois chez un même chien; seule la première occurrence a été comptée.

^bL'ataxie chez trois chiens traités par LENIVIA n'a pas pu être expliquée. Le premier chien a présenté un déséquilibre momentané, une inclinaison de la tête, une paralysie faciale, une hypersalivation et une incapacité à cligner des yeux. Le deuxième chien était instable sur ses membres postérieurs, mais les symptômes ont disparu le jour même. Le troisième chien a présenté un épisode de chancellement qui s'est résolu en quelques minutes. Le chien est décédé subitement à domicile cinq jours plus tard. Aucune autopsie n'a été réalisée.

Trois chiens traités avec LENIVIA dans l'étude de 9 mois menée sur le terrain en Europe ont manifesté une douleur intense soudaine pouvant être associée à l'ostéoarthrose et/ou des douleurs dorsales :

- Un chien âgé de 14,0 ans a été retiré de l'étude en raison du manque d'efficacité du traitement (jour 17) et euthanasié (jour 17). Au jour 1, le chien a présenté une amélioration significative de son niveau d'activité et de sa douleur (évaluée comme sévère au jour 0). Cependant, au cours des jours 2 à 17 de l'étude, des douleurs intenses associées à l'ostéoarthrose ont été signalées. Au jour 16, le chien présentait une tachycardie et une tachypnée ainsi qu'une douleur dorsale importante, que le médecin vétérinaire a attribuée à une augmentation du niveau d'activité physique au jour 1 de l'étude.
- Une chienne âgée de 9,5 ans a reçu deux doses (jour 0, jour 90) et a été retirée de l'étude pour manque d'efficacité du traitement (jour 105) puis euthanasiée (jour 105). Des changements radiographiques importants ont été notés lors de sa sélection; ces derniers révélaient une ostéoarthrose ou maladie dégénérative des articulations touchant les deux articulations coxofémorales. La douleur liée à l'ostéoarthrose s'est améliorée après la première dose de LENIVIA. Aucun effet indésirable n'a été signalé jusqu'au jour 96, quand une infection urinaire a été suspectée et traitée. Au jour 101, la chienne était anorexique, souffrante et léthargique, elle présentait une arythmie cardiaque et une tachypnée, et elle ne semblait pas répondre à la deuxième injection de LENIVIA.
- Une chienne âgée de 6,5 ans a reçu une dose unique (jour 0) et a été retirée de l'étude en raison du manque d'efficacité du traitement (jour 91). Les radiographies de la chienne lors de son admission à l'étude ont confirmé une ostéoarthrose du coude gauche et une arthrite chronique des vertèbres cervicales. Au jour 84, un examen a révélé une boiterie du membre postérieur gauche, une queue rétractée et de la douleur à la palpation de la région de la colonne lombaire. La chienne présentait une douleur soudaine et intense quand on lui tournait la tête. Au jour 89, l'IRM a démontré une sténose lombosacrée multifocale sévère avec protrusion discale et spondylose déformante au niveau des vertèbres C6 à T1, T4 à T8, T12 à L1 et L6 à S1.

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

INFORMATION POUR LES PROPRIÉTAIRES D'ANIMAUX

Il existe une fiche d'information sur LENIVIA distincte de la présente monographie et destinée aux propriétaires d'animaux. Elle devrait être remise aux propriétaires de chiens avant le traitement.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'izénivetmab est un anticorps monoclonal caninisé recombiné qui se lie au facteur de croissance du tissu nerveux (NGF), réduit la liaison du NGF au récepteur de la tropomyosine kinase A (TrkA) et au récepteur de la neurotrophine p75 (p75NTR), et diminue la transduction du signal par la voie du récepteur TrkA dans les cellules impliquées dans la douleur. Des études *in vitro* indiquent que l'izénivetmab a une forte affinité pour le NGF mais ne se lie pas à d'autres neurotrophines, y compris la neurotrophine-3 (NT-3) humaine, la NT-4 canine et humaine, et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) humain.

Un taux élevé de NGF a été observé dans les articulations arthrosiques des chiens. À la suite d'un stimulus douloureux, des cytokines inflammatoires et du NGF sont libérés par les tissus de l'articulation.

Le NGF se lie aux récepteurs TrkA/p75NTR présents sur les nerfs périphériques, les cellules immunitaires, les cellules endothéliales, les synoviocytes et les chondrocytes pour induire une sensibilisation périphérique, une inflammation neurogène et une augmentation de la perception de la douleur. L'izénivetmab se lie au NGF et empêche la signalisation cellulaire déclenchée par le NGF et les récepteurs TrkA et p75NTR. Lors d'études *in vitro*, l'izénivetmab a entraîné une forte inhibition de la signalisation médiée par le NGF, mesurée par une réduction de la prolifération des cellules TF1, ainsi qu'un blocage fonctionnel de la croissance neuritique induite par le NGF dans les cellules neuronales PC12 de rat.

Le NGF se lie aux récepteurs TrkA des cellules immunitaires pour déclencher la libération de médiateurs pro-inflammatoires supplémentaires, y compris le NGF lui-même. Ces médiateurs inflammatoires entraînent une sensibilisation périphérique supplémentaire impliquée dans la perception de la douleur. Il a déjà été démontré que les anticorps monoclonaux anti-NGF réduisent l'expression de ces médiateurs inflammatoires dans les cellules neuronales PC12 de rat. L'izénivetmab réduit l'expression de ces médiateurs inflammatoires dans d'autres types de cellules impliquées dans la signalisation de la douleur, comme les neurones sensoriels des ganglions des racines dorsales.

Pharmacocinétique

Dans une étude de pharmacocinétique menée en laboratoire chez des beagles adultes en bonne santé auxquels on a administré de l'izénivetmab à une dose de 0,05 à 0,1 mg/kg, la concentration sérique maximale (C_{max}) après l'injection sous-cutanée a été de 0,414 µg/mL et elle a été atteinte en moyenne 3 jours après l'administration de la dose. La biodisponibilité moyenne par voie sous-

cutanée par rapport à la voie intraveineuse a été $\geq 102\%$ et la demi-vie d'élimination a été d'environ 10 jours. Lors d'une étude de 26 semaines menée en laboratoire chez des beagles adultes en bonne santé auxquels on a administré de l'izénivetmab toutes les 12 semaines à des doses comprises entre 0,1 et 0,6 mg/kg, l'ASC et la C_{\max} ont augmenté de façon relativement proportionnelle à la dose et aucune accumulation n'a été observée avec les doses répétées. Au cours d'une étude d'une durée de 9 mois menée sur le terrain pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'izénivetmab administré à la dose homologuée à des chiens adultes atteints d'ostéoarthrose, la demi-vie d'élimination a été de 13,5 jours. Le NGF lié à l'izénivetmab, a une demi-vie terminale de 38 jours. Aucune accumulation n'a été observée malgré l'administration de doses répétées.

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

EFFICACITÉ

Une étude contrôlée avec insu et répartition aléatoire d'une durée de 270 jours (9 mois) a été menée sur le terrain dans 37 cliniques vétérinaires européennes au Portugal (12 sites), en Irlande (10 sites), en Hongrie (5 sites), en Allemagne (6 sites) et aux Pays-Bas (4 sites). L'étude a porté sur 574 chiens appartenant à des clients (âgés de 1 à 19 ans et pesant entre 1 et 57 kg) et présentant des signes cliniques d'ostéoarthrose confirmés par des radiographies et un examen orthopédique. Les chiens admis ont été répartis de façon aléatoire et en proportions égales en deux groupes : les 289 chiens du groupe LENIVIA ont reçu LENIVIA à 0,05 mg/kg et les 285 chiens du groupe témoin ont reçu de la solution saline stérile. Les chiens ont été traités aux jours 0, 90 et 180. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la réussite du traitement (oui/non) au jour 90 d'après l'évaluation de la douleur par le propriétaire à l'aide du questionnaire CBPI (*Canine Brief Pain Inventory*). La réussite du traitement était définie comme une réduction d'au moins 2 points du score d'interférence de la douleur (score PIS, *Pain Interference Score*) et d'au moins 1 point du score de sévérité de la douleur (score PSS, *Pain Severity Score*) 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 qui ont été 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.

Paramètre principal d'évaluation de l'efficacité : Le pourcentage de chiens ayant présenté une réussite du traitement d'après les résultats au questionnaire DBPI était significativement plus élevé dans le groupe LENIVIA (36,3 %; intervalle de confiance à 95 % de 28,2 à 45,2 %) que dans le groupe placebo (21,4 %; intervalle de confiance à 95 % de 15,4 à 29 %) au jour 90 ($p = 0,0029$). Les résultats de l'étude menée sur le terrain démontrent que LENIVIA, administré à une dose cible de 0,05-0,1 mg/kg de poids corporel par voie sous-cutanée tous les 3 mois, est efficace pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez les chiens.

Taux de réussite du traitement (moyennes des moindres carrés)

Jour de l'étude	Pourcentage de réussite	Pourcentage de réussite	Valeur de p
-----------------	-------------------------	-------------------------	---------------

	Groupe LENIVIA (n = 289)	Groupe témoin (n = 285)	
90	36,3 %	21,4 %	0,0029

Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité :

Taux de réussite du traitement selon les résultats du questionnaire CBPI par jour d'évaluation :
La proportion de chiens pour qui le traitement a réussi d'après les résultats au questionnaire CBPI était plus importante dans le groupe LENIVIA que dans le groupe témoin à toutes les évaluations.

Taux de réussite du traitement par jour d'évaluation (moyennes des moindres carrés)

Jour d'évaluation	Groupe	Nombre total de chiens	Taux de réussite (%)
7	LENIVIA	268	23,1
	Témoin	269	11,5
14	LENIVIA	278	35,0
	Témoin	274	16,8
21	LENIVIA	277	43,4
	Témoin	275	22,3
30	LENIVIA	276	49,1
	Témoin	272	26,1
90	LENIVIA	255	36,3
	Témoin	257	21,4
104	LENIVIA	249	46,2
	Témoin	256	28,5
180	LENIVIA	244	34,9
	Témoin	255	23,6
194	LENIVIA	232	47,6
	Témoin	242	25,4
270	LENIVIA	233	37,5
	Témoin	249	20,5

Les scores de sévérité de la douleur (PSS) moyens du CBPI étaient plus faibles dans le groupe LENIVIA que dans le groupe témoin aux jours 7, 14, 21, 30, 90, 104, 180, 194 et 270 et la différence était significative sur le plan statistique ($p < 0,05$) à chacune de ces évaluations sauf aux jours 90, 180 et 270. Les scores du score d'interférence (PIS) moyens du CBPI dans le groupe LENIVIA étaient numériquement et statistiquement inférieurs à ceux du groupe témoin, sauf aux jours 90 et 180, où les scores PIS moyens étaient numériquement inférieurs dans le groupe LENIVIA mais sans différence statistique significative par rapport au groupe témoin ($p = 0,0577$ et $p = 0,0832$, respectivement).

La fréquence maximale de succès du traitement basée sur le CBPI a été observée jusqu'à 30 jours après chaque administration de LENIVIA.

Des médicaments concomitants ont été administrés à 61,1 % (174/285) des animaux témoins négatifs et à 56,7 % (164/289) des animaux traités avec LENIVIA. Les médicaments concomitants les plus couramment administrés étaient des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antibiotiques systémiques et des antiparasitaires. Trente et un chiens traités avec LENIVIA ont été vaccinés avant le dernier jour de l'étude.

INNOCUITÉ POUR L'ANIMAL

Des préparations de LENIVIA (izénivetmab pour injection) concentrées à 0,5 mg/mL, à 1,0 mg/mL, à 1,5 mg/mL, à 2,0 mg/mL et à 3,0 mg/mL ont été administrées à des beagles en santé âgés de 12 à 13 mois (8 chiens par groupe) à des doses de 0,1 mg/kg (1X la dose maximale), de 0,3 mg/kg (3X) et de 0,6 mg/kg (6X) tous les 84 jours pour un total de trois doses. Le groupe témoin (8 chiens) a reçu des injections de solution saline. Les chiens pesaient entre 6,1 et 11,1 kg au début de l'étude.

Aucun changement cliniquement significatif n'a été constaté sur le plan de la santé générale, des évaluations vétérinaires, du poids corporel, de la consommation de nourriture, de la pression sanguine, de la fréquence respiratoire, des résultats de l'électrocardiographie et de la radiographie, du bilan sanguin (hématologie et biochimie), de la coagulation, de l'analyse d'urine, du taux de SDMA ni du poids des organes.

Un chien du groupe 3X s'est débattu lors de l'injection, et un érythème au point d'injection a été observé sporadiquement dans tous les groupes ayant reçu le produit à l'étude au jour 85.

Des vomissements et des selles molles ont été notés dans tous les groupes tout au long de l'étude. Les températures corporelles moyennes ont été statistiquement augmentées dans le groupe 6X à plusieurs moments.

Les poids moyens de la prostate étaient significativement plus faibles ($p < 0,10$) chez les mâles des groupes 3X et 6X. Les poids moyens des testicules étaient significativement ($p < 0,10$) inférieurs chez les mâles des groupes 1X et 6X. Il n'y avait aucune anomalie histopathologique associée aux différences de poids des organes.

L'examen microscopique de multiples tissus osseux et articulaires n'a révélé aucun changement attribuable à LENIVIA. Une dégénérescence cartilagineuse minimale à modérée a été observée de manière intermittente dans les articulations examinées, tant chez les chiens traités que dans le groupe témoin. Ces observations étaient cohérentes avec des modifications spontanées de fond observées dans le groupe témoin et n'ont pas été considérées comme liées au traitement.

Deux animaux du groupe 6X ont présenté une atrophie neuronale minimale et une densité accrue de cellules gliales dans un seul ganglion (mésentérique crânien). Le reste des échantillons n'a pas montré ces observations (166 ganglions sur 168 évalués chez les animaux traités par LENIVIA). Ces observations n'ont pas été associées à des signes cliniques.

LENIVIA, administré par voie sous-cutanée à des beagles en santé âgés de 12 à 13 mois à raison de 1, 3 ou 6 fois la dose maximale recommandée tous les 84 jours pour un total de trois doses consécutives, s'est associé à une marge d'innocuité adéquate.

IMMUNOGÉNÉICITÉ

Toutes les protéines thérapeutiques, y compris les anticorps monoclonaux, ont un potentiel d'immunogénicité et 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. LENIVIA peut donc provoquer la production d'anticorps anti-médicament ciblant l'izénivetmab.

Des anticorps anti-médicament se liant à l'izénivetmab ont été détectés par une approche de détection d'anticorps anti-médicament à plusieurs volets.

L'immunogénicité de l'izénivetmab a été évaluée dans le cadre d'une étude d'une durée de 9 mois menée sur le terrain pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'izénivetmab administré à la dose homologuée à plusieurs reprises à des chiens adultes atteints d'ostéoarthrose. L'immunogénicité a été évaluée chez 283 chiens recevant un placebo et 289 chiens recevant de l'izénivetmab. Une immunogénicité a été observée chez 2,83 % (8/283) des chiens du groupe placebo (considérés comme des faux positifs) et chez 3,46 % (10/289) des chiens traités par l'izénivetmab (immunogénicité apparue pendant le traitement). Parmi ces 10 chiens, l'immunogénicité s'est traduite par des concentrations sériques d'izénivetmab plus faibles chez 7 chiens, par une diminution de l'efficacité chez 2 chiens, et par un effet sur l'efficacité incertain chez 1 chien. Deux manifestations indésirables sont survenues chez des chiens ayant présenté une réponse immunitaire à l'izénivetmab, mais elles ont été jugées sans lien avec cette réponse.

Lors d'une étude d'innocuité de 26 semaines portant sur 32 beagles en santé, l'incidence de l'immunogénicité induite par le traitement a été de 0,0 % (0/8) dans le groupe témoin et de 4,17 % (1/24) dans les groupes traités par l'izénivetmab. Un chien traité par l'izénivetmab a eu une réponse positive transitoire avec des anticorps anti-médicament non neutralisants qui n'a eu aucun impact sur l'élimination du médicament. Aucune diminution des concentrations sériques d'izénivetmab ni aucune manifestation indésirable n'a été associée à la production d'anticorps anti-médicament.

ENTREPOSAGE

Conserver entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Entreposer dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière. Le contenu du flacon doit être utilisé immédiatement après l'ouverture et toute solution restante doit être jetée.

PRÉSENTATION

Toutes les teneurs de LENIVIA (0,5 mg/mL, 1,0 mg/mL, 1,5 mg/mL, 2,0 mg/mL et 3,0 mg/mL) sont fournies dans des flacons en verre de 4 mL contenant un volume de solution transparente pouvant être prélevé de 1 mL. Les flacons sont emballés dans des boîtes en carton contenant 2 ou 6 flacons. Il est possible que certaines présentations ne soient pas commercialisées.


Zoetis^{MD} et Lenivia sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.




Zoetis Canada Inc.
Kirkland QC H9H 4M7

Inner Labels – Vials


0.5 mg/mL strength – 1 mL Vial

For dogs / pour chiens 5.0 - 10.0 kg		
DIN XXXXXXXX		Lot:
Pr LENIVIA ^{®/MD} 0.5 mg/mL		Exp:
izenivetmab injection		
izénivetmab pour injection		
Veterinary Use Only		
Usage Vétérinaire seulement		
Net 1 mL	STERILE / STÉRILE	
	For SC use / Pour usage SC	


1.0 mg/mL strength – 1 mL Vial

For dogs / pour chiens 10.1 - 20.0 kg		
DIN XXXXXXXX		Lot:
Pr LENIVIA ^{®/MD} 1.0 mg/mL		Exp:
izenivetmab injection		
izénivetmab pour injection		
Veterinary Use Only		
Usage Vétérinaire seulement		
Net 1 mL	STERILE / STÉRILE	
	For SC use / Pour usage SC	

1.5 mg/mL strength – 1 mL Vial


For dogs / pour chiens 20.1 - 30.0 kg		
DIN XXXXXXXX		Lot:
Pr LENIVIA ^{®/MD} 1.5 mg/mL		Exp:
izenivetmab injection		
izénivetmab pour injection		
Veterinary Use Only		
Usage Vétérinaire seulement		
Net 1 mL	STERILE / STÉRILE	
	For SC use / Pour usage SC	

2.0 mg/mL strength – 1 mL Vial

For dogs / pour chiens 30.1 -40.0 kg		
DIN XXXXXXXX		Lot:
Pr LENIVIA ^{®/MD} 2.0 mg/mL		Exp:
izenivetmab injection		
izénivetmab pour injection		
Veterinary Use Only		
Usage Vétérinaire seulement		
Net 1 mL	STERILE / STÉRILE	
	For SC use / Pour usage SC	

Draft Product Labels
LENIVIA






3.0 mg/mL strength – 1 mL Vial

For dogs / pour chiens 40.1 - 60.0 kg		
DIN XXXXXXXX		Lot:
Pf LENIVIA ^{®/MD} 3.0 mg/mL		Exp:
izenivetmab injection		
izenivetmab pour injection		
Veterinary Use Only		
Usage Vétérinaire seulement		
Net 1 mL	STERILE / STÉRILE	
	For SC use / Pour usage SC	

Outer Cartons

Cardboard boxes with 2 vials of 1 mL

The box size remains the same for all strengths. An example is provided below for the 0.5 mg/mL strength (for use in dogs weighing 5.0-10.0 kg)

	  <p>Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7</p>	
	<p>Medicinal Ingredients: izenivetmab, 0.5 mg/mL Indications: For the alleviation of pain associated with osteoarthritis in dogs. Dosage and Administration: The dose of Lenivia is 0.05 mg/kg-0.1 mg/kg body weight, administered subcutaneously once every 3 months. See package insert for complete directions for use. Storage: Between 2 and 8°C. Do not freeze. Protect from light.</p> <p>Ingrédients médicinaux : izénivetmab à 0,5 mg/mL Indications : Pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez les chiens. Posologie et mode d'administration : La dose de Lenivia est de 0,05-0,1 mg/kg de poids corporel à administrer par voie sous-cutanée tous les 3 mois. Voir le dépliant pour le mode d'emploi complet. Entreposage : Entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.</p> <p>Zoetis® and Lenivia are registered trademarks of Zoetis or its licensors. Zoetis^{MD} et Lenvia sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.</p>	<p>Lot: Exp:</p>
	 <p>LENIVIA^{®/MD} 0.5 mg/mL izenivetmab injection izénivetmab pour injection</p>  	

5.0-10.0 kg

DIN XXXXXXXX

Pr **LENIVIA**^{®/MD} **0.5 mg/mL**

izenivetmab injection

izénivetmab pour injection

Veterinary Use Only

Usage Vétérinaire seulement

STERILE / STÉRILE

Caninized anti-NGF monoclonal antibody for dogs

Anticorps monoclonal caninisé anti-NGF pour chiens

Warnings: Keep out of reach of children. **See package insert for complete warnings.**



Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants. **Voir le dépliant pour les mises en garde complètes.**

Net 2 x 1 mL Single-dose vial / Flacon à usage unique

Draft Product Labels
LENIVIA

Cardboard boxes with 6 vials of 1 mL

The box size remains the same for all strengths. An example is provided below for the 0.5 mg/mL strength (for use in dogs weighing 5.0-10.0 kg)

	 <p style="text-align: center;">0 87219 71201 6</p> <div style="text-align: right;">  Zoetis Canada Inc. Kirkland, QC H9H 4M7 </div>	
	<p>Medicinal Ingredients: izenivetmab, 0.5 mg/mL Indications: For the alleviation of pain associated with osteoarthritis in dogs. Dosage and Administration: The dose of Lenivia is 0.05 mg/kg-0.1 mg/kg body weight, administered subcutaneously once every 3 months. See package insert for complete directions for use. Storage: Between 2 and 8°C. Do not freeze. Protect from light.</p> <p>Ingrédients médicinaux : izénivetmab à 0,5 mg/mL Indications : Pour le soulagement de la douleur associée à l'ostéoarthrose chez les chiens. Posologie et mode d'administration : La dose de Lenivia est de 0,05-0,1 mg/kg de poids corporel à administrer par voie sous-cutanée tous les 3 mois. Voir le dépliant pour le mode d'emploi complet. Entreposage : Entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.</p> <p>Zoetis[®] and Lenivia are registered trademarks of Zoetis or its licensors. Zoetis^{MD} et Lenvia sont des marques déposées de Zoetis ou de ses concédants.</p>	Lot: Exp:
	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: left;">  <p>LENIVIA^{®/MD} 0.5 mg/mL izenivetmab injection izénivetmab pour injection</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>	

5.0 -10.0 kg

DIN XXXXXXXX



LENIVIA^{®/MD} 0.5 mg/mL

izenivetmab injection

izénivetmab pour injection

Veterinary Use Only

Usage Vétérinaire seulement

STERILE / STÉRILE

Caninized anti-NGF monoclonal antibody for dogs

Anticorps monoclonal caninisé anti-NGF pour chiens

Warnings: Keep out of reach of children. See package insert for complete warnings.

Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants. Voir le dépliant pour les mises en garde complètes.

Net 6 x 1 mL Single-dose vial / Flacon à usage unique