

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

HorStem suspensie voor injectie voor paarden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis van 1 ml bevat:

Werkzame bestanddelen:

Equine mesenchymale stamcellen uit de navelstreng (EUC-MSC's) 15×10^6

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Adenosine
Dextran-40
Lactobionzuur
HEPES N-(2-hydroxyethyl) piperazine-N'-(2-ethaansulfoonzuur)
Natriumhydroxide
L-Glutathion
Kaliumchloride
Kaliumbicarbonaat
Kaliumfosfaat
Dextrose
Sucrose
Mannitol
Calciumchloride
Magnesiumchloride
Kaliumhydroxide
Natriumhydroxide
Trolox (6-hydroxyl-2,5,7,8- tetramethylchromaan-2-carboxylzuur)
Water voor injecties

Troebele kleurloze suspensie.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Paard.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Vermindering van kreupelheid bij paarden met lichte tot matige degeneratieve gewrichtsaandoening (osteoarthritis).

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Het diergeneesmiddel bleek werkzaam te zijn bij paarden met osteoarthritis in het metacarpofalangeale gewricht, distale interfalangeale gewricht en het tarsometatarsale/intertarsale distale gewricht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij de behandeling van andere gewrichten.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij de behandeling in meer dan één artritisch gewricht. De werkzaamheid kan geleidelijk optreden. Gegevens over de werkzaamheid wezen op een effect vanaf 35 dagen na behandeling.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

Het is van cruciaal belang dat de naald op de juiste wijze wordt geplaatst om trombose in de kleine bloedvaten door accidentele injectie in bloedvaten te voorkomen.

De veiligheid van het diergeneesmiddel werd alleen onderzocht bij paarden die ten minste twee jaar oud zijn.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te voorkomen.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Na gebruik handen wassen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Paarden:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Synovitis ¹
Vaak (1 tot 10 dieren/100 behandelde dieren):	Gewrichtseffusie ² Kreupelheid ³

¹ Acuut, met een acuut optreden van ernstige kreupelheid, gewrichtseffusie en pijn bij palpatie werd gemeld 24 uur na toediening van het diergeneesmiddel. Tijdens de volgende 48 uur trad een aanzienlijke verbetering op en tijdens de daaropvolgende twee weken trad volledige remissie op. Bij ernstige ontsteking zou symptomatische behandeling met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) nodig kunnen zijn.

² Matig, zonder daarmee geassocieerde kreupelheid, 24 uur na toepassing van het diergeneesmiddel. Tijdens de daaropvolgende twee weken werd volledige remissie waargenomen zonder enige symptomatische behandeling.

³ Toename van lichte kreupelheid, 24 uur na toepassing van het diergeneesmiddel. Binnen drie dagen werd volledige remissie waargenomen zonder enige symptomatische behandeling.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet gelijktijdig met andere intra-artculaire diergeneesmiddelen toedienen.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Intra-articulair gebruik.

Dosering:

Een enkelvoudige intra-articulaire injectie van 1 ml in het aangedane gewricht.

Wijze van toediening:

Het diergeneesmiddel dient intra-articulair te worden toegediend door een dierenarts die speciale voorzorgsmaatregelen heeft genomen om de steriliteit van de injectieprocedure te garanderen. Het diergeneesmiddel dient te worden gehanteerd en geïnjecteerd door middel van steriele technieken en in een schone omgeving.

Zwenk voorzichtig vóór gebruik om ervoor te zorgen dat de inhoud goed wordt gemengd.

Gebruik een 20G-naald.

Wanneer de intra-articulaire naald op de juiste wijze is geplaatst, wordt gewrichtsvloeistof zichtbaar in de cilinder van de naald.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)

Toediening van een dubbele dosis ($30 \times 10^6/2\text{ml}$) van het diergeneesmiddel aan gezonde paarden van vier jaar en ouder leidde bij vijf op de zes dieren tot kreupelheid en bij alle dieren tot tekenen van ontsteking. Bij vijf op de zes paarden waren de bijwerkingen licht van aard en verdwenen de bijwerkingen vanzelf binnen 28 dagen. Bij één paard was symptomatische behandeling (NSAID) nodig, waarna de kreupelheid op dag 14 verdwenen was.

Een tweede toediening van het diergeneesmiddel in de aanbevolen dosis aan gezonde jonge paarden in hetzelfde gewricht, 28 dagen na de eerste toediening in de aanbevolen dosis, leidde tot een toename van de frequentie en de ernst van de ontsteking in verband met het behandelde gewricht (8/8 paarden) en tot een toename van de ernst van de waargenomen kreupelheid (3/8 paarden; tot graad 4/5 volgens de kreupelheidsschaal van de American Association of Equine Practitioners (AAEP)) ten opzichte van

de eerste behandeling. In één geval was symptomatische behandeling (NSAID) nodig. Bijwerkingen bij de andere paarden verdwenen vanzelf binnen maximaal 21 dagen; kreupelheid duurde maximaal drie dagen.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

3.12 Wachttijden

Nul dagen.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QM09AX90

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Mesenchymale stamcellen hebben immunomodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen die kunnen worden toegeschreven aan de paracrine werking ervan, bijvoorbeeld secretie van prostaglandine (PGE₂), en kunnen regeneratieve weefseigenschappen hebben. Deze farmacodynamische eigenschappen kunnen ook relevant zijn voor equine MSC's uit de navelstreng (EUC-MSC's), maar zijn niet aangetoond in propriëtaire onderzoeken die met het middel werden uitgevoerd.

Het potentieel van EUC-MSC's om PGE₂ af te scheiden met en zonder stimulatie door gewrichtsvloeistof is in onderzoek in vitro aangetoond.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

In hoeverre de EUC-MSC's van dit diergeneesmiddel blijven bestaan na intra-articulaire toediening aan paarden is niet bekend, aangezien er geen propriëtaire biodistributiestudies zijn uitgevoerd met dit diergeneesmiddel.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 21 dagen.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2° C – 8° C).
Niet in de vriezer bewaren.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Injectieflacon van cyclische olefine afgesloten met een broombutylrubberstop en een aluminium flip-off-felscapsule.

Verpakkingsgrootte: kartonnen doos met 1 injectieflacon die 1 ml bevat.

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EquiCord S.L.

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/2/18/226/001

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 19/06/2019

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

{MM/JJJJ}

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

BIJLAGE II

OVERIGE VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Geen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

HorStem suspensie voor injectie

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Elke dosis van 1 ml bevat:
15x10⁶ Equine mesenchymale stamcellen uit de navelstreng

3. VERPAKKINGSGROOTTE

1 ml

4. DOELDIERSOORTEN**5. INDICATIES****6. TOEDIENINGSWEGEN**

Intra-articulair gebruik.

Zwenk voorzichtig vóór gebruik.

Mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

7. WACHTTIJDEN

Wachttijden: Nul dagen

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {dd/mm/jjjj}

Na openen direct gebruiken.

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Gekoeld bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

12. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

13. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EquiCord S.L.

14. NUMMERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/2/18/226/001

15. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

**MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGSEENHEDEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

HorStem

2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDDELEN

15x10⁶ Equine mesenchymale stamcellen uit de navelstreng

3. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na openen direct gebruiken.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

1. Naam van het diergeneesmiddel

HorStem suspensie voor injectie voor paarden

2. Samenstelling

Elke dosis van 1 ml bevat:

Werkzame bestanddelen:

Equine mesenchymale stamcellen uit de navelstreng (EUC-MSC's) 15×10^6

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen
Adenosine
Dextran-40
Lactobionzuur
HEPES N-(2-hydroxyethyl) piperazine-N'-(2-ethaansulfoonzuur)
Natriumhydroxide
L-Glutathion
Kaliumchloride
Kaliumbicarbonaat
Kaliumfosfaat
Dextrose
Sucrose
Mannitol
Calciumchloride
Magnesiumchloride
Kaliumhydroxide
Natriumhydroxide
Trolox (6-hydroxyl-2,5,7,8- tetramethylchromaan-2-carboxylzuur)
Water voor injecties

Troebele kleurloze suspensie.

3. Doeldiersoorten

Paard



4. Indicaties voor gebruik

Vermindering van kreupelheid bij paarden met lichte tot matige degeneratieve gewrichtsaandoening (osteoarthritis).

5. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

6. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen:

Het diergeneesmiddel bleek werkzaam te zijn bij paarden met osteoarthritis in het metacarpofalangeale gewricht, distale interfalangeale gewricht en het tarsometatarsale/intertarsale distale gewricht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij de behandeling van andere gewrichten.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij de behandeling in meer dan één artritis gewricht.

De werkzaamheid kan geleidelijk optreden. Gegevens over de werkzaamheid wezen op een effect vanaf 35 dagen na behandeling.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

Het is van cruciaal belang dat de naald op de juiste wijze wordt geplaatst om trombose in de kleine bloedvaten door accidentele injectie in bloedvaten te voorkomen.

De veiligheid van het diergeneesmiddel werd alleen onderzocht bij paarden die ten minste twee jaar oud zijn.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te voorkomen.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Na gebruik handen wassen.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Niet gelijktijdig met andere intra-articulaire diergeneesmiddelen toedienen.

Overdosering:

Toediening van een dubbele dosis (30x10⁶/2ml) van het diergeneesmiddel aan gezonde paarden van vier jaar en ouder leidde bij vijf op de zes dieren tot kreupelheid en bij alle dieren tot tekenen van ontsteking. Bij vijf op de zes paarden waren de bijwerkingen licht van aard en verdwenen de

bijwerkingen vanzelf binnen 28 dagen. Bij één paard was symptomatische behandeling (NSAID) nodig, waarna de kreupelheid op dag 14 verdwenen was.

Een tweede toediening van het diergeneesmiddel in de aanbevolen dosis aan gezonde jonge paarden in hetzelfde gewricht, 28 dagen na de eerste toediening in de aanbevolen dosis, leidde tot een toename van de frequentie en de ernst van de ontsteking in verband met het behandelde gewricht (8/8 paarden) en tot een toename van de ernst van de waargenomen kreupelheid (3/8 paarden; tot graad 4/5 volgens de kreupelheidsschaal van de American Association of Equine Practitioners (AAEP)) ten opzichte van de eerste behandeling. In één geval was symptomatische behandeling (NSAID) nodig. Bijwerkingen bij de andere paarden verdwenen vanzelf binnen maximaal 21 dagen; kreupelheid duurde maximaal drie dagen.

Belangrijke onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

7. Bijwerkingen

Paarden

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):
Synovitis ¹
Vaak (1 tot 10 dieren/100 behandelde dieren):
Gewrichtseffusie ²
Kreupelheid ³

¹ Acuut, met een acuut optreden van ernstige kreupelheid, gewrichtseffusie en pijn bij palpatie werd gemeld 24 uur na toediening van het diergeneesmiddel. Tijdens de volgende 48 uur trad een aanzienlijke verbetering op en tijdens de daaropvolgende twee weken trad volledige remissie op. Bij ernstige ontsteking zou symptomatische behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) nodig kunnen zijn.

² Matig, zonder daarmee geassocieerde kreupelheid, 24 uur na toepassing van het diergeneesmiddel. Tijdens de daaropvolgende twee weken werd volledige remissie waargenomen zonder enige symptomatische behandeling.

³ Toename van lichte kreupelheid, 24 uur na toepassing van het diergeneesmiddel. Binnen drie dagen werd volledige remissie waargenomen zonder enige symptomatische behandeling.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem: {gegevens van het nationale systeem}

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Intra-articulair gebruik

Dosering

Een enkelvoudige intra-articulaire injectie van 1 ml in het aangedane gewricht.

Wijze van toediening

Het diergeneesmiddel dient intra-articulair te worden toegediend door een dierenarts die speciale voorzorgsmaatregelen heeft genomen om de steriliteit van de injectieprocedure te garanderen. Het diergeneesmiddel dient te worden gehanteerd en geïnjecteerd door middel van steriele technieken en in een schone omgeving.

Zwenk voorzichtig vóór gebruik om ervoor te zorgen dat de inhoud goed wordt gemengd.

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Gebruik een 20G-naald.

Wanneer de intra-articulaire naald op de juiste wijze is geplaatst, wordt gewrichtsvloeistof zichtbaar in de cilinder van de naald.

10. Wachttijden

Nul dagen.

11. Bijzondere bewaarvoorschriften

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking en flacon na Exp.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken

12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

13. Indeling van het diergeneesmiddel

Diergeneesmiddel op voorschrift.

14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten

EU/2/18/226/001

Injectieflacon van cyclische olefine afgesloten met een broombutylrubberstop en een aluminium flip-off- felscapsule.

Verpakkingsgrootte: kartonnen doos met 1 injectieflacon die 1 ml bevat.

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen>:

EquiCord S.L.
103-D Loeches
Polígono Industrial Ventorro del Cano
Alcorcón
28925 Madrid
Spanje
Tel.: +34 (0) 914856756
E-mail: horstem@equicord.com