

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

HorStem injeksjonsvæske, suspensjon til hest

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose på 1 ml inneholder:

Virkestoff:

Hestenavlestreng mesenkymale stamceller (EUC-MSCer) 15x10⁶

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.

Uklar fargeløs suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hest.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Reduksjon av halthet forbundet med mild til moderat degenerativ leddsykdom (artrose) hos hest.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Veterinærpreparatet har vist effekt ved behandling av hester med artrose i det metakarpofalangeale leddet, det distale interfalangeale leddet og det tarsometatarsale/ distal intertarsal leddet. Det foreligger ingen effektdata vedrørende behandling av andre ledd.

Det foreligger ingen effektdata angående behandlingen av flere artrittledd samtidig.

Effekten kan utvikle seg gradvis. Effektdata viste en effekt fra 35 dager etter behandling.

4.5 Spesielle forholdsregler

Spesielle forholdsregler ved bruk hos dyr

Korrekt plassering av nålen er avgjørende for å unngå utilsiktet injeksjon i blodkar og en tilhørende risiko for trombose

Veterinærpreparatets sikkerhet har kun blitt undersøkt hos hester eldre enn to år.

Spesielle forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet selvinjeksjon.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Svært vanlig:

Akutt synovitt med uttalt halthet, leddeffusjon og smerte ved palpasjon ble rapportert 24 timer etter administrering av veterinærpreparatet. Det ble registrert en betydelig bedring i løpet av 48 timer og fullstendig remisjon i løpet av to uker. Ved alvorlig betennelse kan symptomatisk behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs) være nødvendig.

Vanlig:

Moderat leddeffusjon uten samtidig halthet, er observert 24 timer etter administrering av produktet.

Fullstendig remisjon fant sted i løpet av de neste to ukene uten symptomatisk behandling.

En økning i allerede mild halthet ble observert 24 timer etter administrering av produktet. Fullstendig remisjon ble observert innen 3, dager uten symptomatisk behandling.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under graviditet og amming er ikke klarlagt.

Skal kun brukes i samsvar med nytte-/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Skal ikke administreres samtidig med andre intraartikulære veterinærpreparater.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Administrasjonsmåte:

Intraartikulær bruk.

Dosering:

En enkelt intraartikulær injeksjon på 1 ml (15×10^6 hestnavlestreng mesenkymale stamceller) i det affiserte leddet.

Administrasjonsmåte:

Veterinærproduktet må administreres intraartikulært, kun av veterinær og ved bruk av strikt aseptiske metoder. Produktet må håndteres og injiseres etter sterile teknikker og i et rent miljø.

Vend forsiktig før bruk for å sikre at innholdet er godt blandet.

Bruk en 20G nål.

Intraartikulær plassering skal bekreftes ved at synovialvæske kommer til syne i nålens senter.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Intraartikulær administrering av en 2x dose (30×10^6 /2 ml) av produktet til friske hester fire år gamle og eldre, førte til halthet hos 5 av 6 dyr og tegn til betennelse hos alle dyrene. Hos 5 av 6 hester var bivirkningene milde og løst seg spontant innen 28 dager. En hest krevde symptomatisk behandling (NSAID) og haltheten gikk tilbake i løpet av dag 14.

Friske unge hester ble gitt en administrasjon nummer to av produktet i samme ledd, i anbefalt dose, 28 dager etter den første behandling. Etter andre behandling ble det registrert økt frekvens og alvorlighetsgrad av betennelse i det behandlede leddet (8 av 8 hester) og det ble observert mer uttalt halthet (3 av 8 hester, viste halthet opp til grad 4 av 5 i henhold til American Association of Equine Practitioners halthetsskala (AAEP)) sammenlignet med første behandling. I et tilfelle var symptomatisk behandling (NSAID) nødvendig. Bivirkningene hos de andre hestene opphørte spontant i løpet av 21 dager, mens halthetene vedvarte i opptil 3 dager.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Null dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Ikke tildelt ennå

ATCvet-kode: Ikke tildelt ennå

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Mesenkymale stamceller har immunmodulerende og antiinflammatoriske egenskaper som kan tilskrives deres parakrine aktivitet, f.eks. prostaglandinsekresjon (PGE₂). De kan også ha vevsregenerative egenskaper. Disse farmakodynamiske egenskapene kan også være relevante for hestenavlestrengavlede MSCer (EUC-MSCs), men har ikke blitt vist i proprietære studier utført med produktet.

EUC-MSCs potensiale for å secernere PGE₂ med og uten stimulering av synovialvæske har blitt vist i studier *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

I hvilken grad EUC-MSCer fra dette produktet persisterer etter intraartikulær administrasjon til hester, er ikke kjent siden ingen proprietære biodistribusjonsstudier har blitt utført med produktet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Adenosin

Dekstran-40

Laktobionsyre

HEPES N-(2-hydroksyetyl) piperazin-N'-(2-etansulfonsyre)
Natriumhydroksid
L-Glutation
Kaliumklorid
Kaliumbikarbonat
Kaliumfosfat
Druesukker
Sukrose
Mannitol
Kalsiumklorid
Magnesiumklorid
Kaliumhydroksid
Natriumhydroksid
Trolox (6-hydroksyl-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-karboksylsyre)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 21 dager.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: Skal brukes umiddelbart.

4.5 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Syklisk olefin hetteglass lukket med en brombutyl gummipropp og en aluminiumhette som knipses av.

Pakningsstørrelse: Pappeske med ett hetteglass inneholdende 1 ml.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/2/18/226/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: DD/MM/ÅÅÅÅ

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOT SALG, UTOLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFFE OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**
- D. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse på tilvirker av biologisk virkestoff

Administrativt kontor og produksjonssted:
EquiCord S.L.
103-D Loeches
Polígono Industrial Ventorro del Cano
Alcorcón
28925 Madrid
Spania

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Administrativt kontor og produksjonssted:
EquiCord S.L.
103-D Loeches
Polígono Industrial Ventorro del Cano
Alcorcón
28925 Madrid
Spania

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet er underlagt reseptplikt.

C. MRL-STATUS

Virkestoffet, mesenkymale stamceller, anses ikke å falle innenfor rammebestemmelsene for MRL-bestemmelsen, da det er omfattet av oppføring for stamceller i listen over stoffer som ikke anses å være omfattet av forordning (EF) nr. 470/2009.

Hjelpestoffer angitt i pkt. 6.1 i preparatomtalen er enten tillatte innholdsstoffer som i henhold til tabell 1 i vedlegget til Rådsforordning (EU) nr. 37/2010 ikke trenger MRL, eller de anses å være utenfor virkeområdet for forordning (EF) nr. 470/2009 når de brukes som i dette veterinærpreparatet.

D. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILATELSEN

- Risikostyringsplan:

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal utføre de nødvendige legemiddelovervåkingsaktivitetene og -intervensjonene som beskrevet i den avtalte risikostyringsplanen og eventuelle avtalt etterfølgende oppdateringer av risikostyringsplanen.

For ytterligere å støtte forbindelsen mellom PGE2-produksjon og en klinisk relevant terapeutisk effekt, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn en oppdatert og validert potensanalyse (en produktspesifikk *in vitro* modell) til CVMP / EMA for evaluering før batchfrigivelse og plassere produktet på markedet.

For å samle ytterligere feltdata, relatert til både sikkerhet og effekt, fra batcher som er utgitt ved bruk av den oppdaterte potensanalysen, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultater av en overvåkingsundersøkelse. Startdatoen for rapporteringsordningen (Dag 0) er datoen for første utgivelse av en batch som er testet med den oppdaterte og validerte potensanalysen. Den første rapporten skal sendes 6 måneder etter dag 0, og deretter med 6 måneders mellomrom, inntil CVMP er avtalt på annen måte.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
UTVENDIG KARTONG**

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

HorStem injeksjonsvæske, suspensjon til hest

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder:
15x10⁶ /ml hestonavlestreng mesenkymale stamceller

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon

4. PAKNINGSTØRRELSE

Ett hetteglass på 1 ml.

5. DYREARTER SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hest



6. INDIKASJON(ER)

7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Vend forsiktig før bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

For intraartikulær bruk. Må bare administreres av en dyrlege

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestid(er): Null dager

9. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG

Les pakningsvedlegget før bruk.

10. UTLØPSDATO

Utl. dato: {dag/måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.

Skal ikke fryses.

12. SPESIELLE FORHOLDREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UMLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr.

Reseptpliktig.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

EquiCord S.L.
103-D Loeches
Polígono Industrial Ventorro del Cano
Alcorcón
28925 Madrid
Spania

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/2/18/226/001

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch: {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**HETTEGLASS****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

HorStem injeksjonsvæske, suspensjon til hest

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

15x10⁶ /ml hestonavlestreng mesenkymale stamceller

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intraartikulær bruk

5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Tilbakeholdelsestid(er): null dager

6. PRODUKSJONSNUMMER

Batch: {nummer}

7. UTLØPSDATO

Utl. dato: {dag/måned/år}

8. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG:
HorStem injeksjonsvæske, suspensjon til hest

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

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

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

HorStem injeksjonsvæske, suspensjon for hester

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder:

Virkestoff: 15×10^6 hestenavlestreng mesenkymale stamceller

Hjelpestoff:

Adenosin
Dekstran-40
Laktobionsyre
HEPES N-(2-hydroksyetyl) piperazin-N'-(2-etansulfonsyre)
Natriumhydroksid
L-Glutation
Kaliumklorid
Kaliumbikarbonat
Kaliumfosfat
Druesukker
Sukrose
Mannitol
Kalsiumklorid
Magnesiumklorid
Kaliumhydroksid
Natriumhydroksid
Trolox (6-hydroksyl-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-karboksylsyre)
Vann til injeksjonsvæsker

Injeksjonsvæske, suspensjon.

Uklar fargeløs suspensjon.

4. INDIKASJON

Reduksjon av halthet forbundet med mild til moderat degenerativ leddsykdom (artrose) hos hest.

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

6. BIVIRKNINGER

Svært vanlig

Akutt synovitt med uttalt halthet, leddeffusjon og smerte ved palpasjon ble rapportert 24 timer etter administrering av veterinærpreparatet. Det ble registrert en betydelig bedring i løpet av 48 timer og fullstendig remisjon i løpet av to uker. Ved alvorlig betennelse kan symptomatisk behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs) være nødvendig.

Vanlig

Moderat leddeffusjon uten samtidig halthet, er observert 24 timer etter administrering av HorStem. Fullstendig remisjon fant sted i løpet av de neste to ukene uten symptomatisk behandling.

En økning i allerede mild halthet ble observert 24 timer etter administrering av produktet. Fullstendig remisjon ble observert innen 3 dager uten symptomatisk behandling.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hest

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Administrasjonsmåte:

Intraartikulær bruk

Dosering

En enkelt intraartikulær injeksjon på 1 ml (15×10^6 hestonavlestreng mesenkymale stamceller) i det affiserte leddet.

Administrasjonsmåte

Veterinærproduktet må administreres intraartikulært, kun av veterinær og ved bruk av strikt aseptiske metoder. Produktet må håndteres og injiseres etter sterile teknikker og i et rent miljø.

Vend forsiktig før bruk for å sikre at innholdet er godt blandet.

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

Ikke administrer samtidig med andre intraartikulære veterinærpreparater.

Produktet skal kun administreres av en veterinær.

Bruk en 20G nål.

Intraartikulær plassering skal bekreftes ved at synovialvæske kommer til syne i nålens senter.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Null dager

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Spesielle advarsler for de enkelte målarter:

Veterinærpreparatet har vist effekt ved behandling av hester med artrose i metakarpofalangeale leddet, det distal interfalangeale leddet og det tarsometatarsale/ distal intertarsal leddet. Det foreligger ingen effektdata vedrørende behandling av andre ledd.

Det foreligger ingen effektdata angående behandlingen av flere artrittledd samtidig.

Effekten kan utvikle seg gradvis. Effektdata viste en effekt fra 35 dager etter behandling

Spesielle forholdsregler for personen som håndterer veterinærpreparatet:

Det må utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet selvinjeksjon.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, kontakt lege omgående og vis pakningsvedlegget eller etiketten til legen.

Drektighet og diegiving:

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under graviditet og amming er ikke klarlagt.

Skal kun brukes i samsvar med nytte-/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke administrer samtidig med andre intraartikulære veterinærpreparater.

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter)

Intraartikulær administrering av en 2x dose (30x106 / 2ml) av HorStem til friske hester fire år gamle og eldre, førte til halthet hos 5 av 6 dyr og tegn til betennelse hos alle dyrene. Hos 5 av 6 hester var bivirkningene milde og løst seg spontant innen 28 dager. En hest krevde symptomatisk behandling (NSAID) og haltheten gikk tilbake i løpet av dag 14.

Friske unge hester ble gitt en administrasjon nummer to av produktet i samme ledd, i anbefalt dose, 28 dager etter den første. Etter andre behandling ble det registrert økt frekvens og alvorlighetsgrad av betennelse i det behandlede leddet (8 av 8 hester) og det ble observert mer uttalt halthet (3 av 8 hester, viste halthet opp til grad 4 av 5 i henhold til American Association of Equine Practitioners halthetsskala (AAEP)) sammenlignet med første behandling. I et tilfelle var symptomatisk behandling (NSAID) nødvendig. Bivirkningene hos de andre hestene opphørte spontant i løpet av 21 dager, mens halthetene vedvarte i opptil 3 dager.

Relevante uforlikeligheter:

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller husholdningsavfall.

Spør din veterinær hvordan du skal kaste bort medisiner som ikke lenger er nødvendig. Disse tiltakene skal bidra til å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SIST GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette veterinærlegemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <http://www.ema.europa.eu/>

15. ANNEN INFORMASJON

Syklisk olefin hetteglass lukkes med en brombutyl gummipropp og en hette som knipses av. Pakningsstørrelse: Pappeske med ett hetteglass inneholdende 1 ml.