

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Osphos 51 mg/ml injektioneste, liuos, hevoselle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1 ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Klodronihappo 51,00 mg

(vastaa 74,98 mg dinatriumklodronaattitetrahydraattia)

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Hevonen.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sädeluun luuresorptioon liittyvän kliinisen etujalan ontuman lieventäminen aikuisilla hevosilla.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa antaa laskimoon.

Ei saa käyttää alle 4-vuotiaille hevosille, koska tietoa käytöstä kasvaville eläimille ei ole.

Ei saa käyttää hevosille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Eläinlääkevalmistetta on käytettävä vasta asianmukaisen diagnoosin ja täydellisen kliinisen ortopedisen tutkimuksen jälkeen, joka sisältää paikallispuudutuksen ja asianmukaiset kuvantamistutkimukset, kivun syyn ja luuvammojen luonteen määrittämiseksi.

Sädeluun radiologinen ulkonäkö ei välttämättä muutu, vaikka ontuma parantuisi kliinisesti.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Noudata varovaisuutta, kun käytät bisfosfonaatteja hevosille, joiden kivennäisaine- tai elektrolyyttitasapaino on häiriintynyt, esim. hyperkaleemisen periodisen paralyysin tai hypokalsemian yhteydessä.

Tämän valmisteen käytön aikana on varmistettava, että eläimelle on tarjolla juomavettä riittävästi. Jos munuaisten toiminnasta ei ole varmuutta, munuaisarvot on määritettävä ennen valmisteen antoa.

Veden kulutusta ja erittyvää virtsamäärää on seurattava valmisteen annon jälkeen.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Valmisteen vahinkoinjektio voi lisätä synnytyshäiriöiden riskiä raskaana olevilla naisilla ja vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen.

Noudata varovaisuutta valmisteen käsittelyssä vahinkoinjektion välttämiseksi.

Jos vahingossa injoiit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Kliinisessä kenttätutkimuksessa, jossa klodronihappoa annettiin 1,19 mg/kg 142 hevoselle, haittavaikutusten esiintyvyys oli seuraava: yleisesti esiintyi hermostuneisuutta, huulien lipomista, haukottelua ja koliikkia; melko harvinaisia olivat pään nyökyttäminen, injektiokohdan ohimenevä turvotus ja/tai kipu, kuopiminen, nokkosrokko ja kutina.

Munuaisten vajaatoimintatapauksia on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Niitä on havaittu useammin eläimillä, jotka ovat saaneet samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä). Näissä tapauksissa eläimelle on aloitettava asianmukainen nestehoito ja tarkkailtava munuaisarvoja.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 eläintä saa haittavaikutuksen hoidon aikana)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden ja laktaation aikana

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla on löydetty näyttöä emälle toksisista vaikutuksista etenkin myöhäisissä tiineysvaiheissa. Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista tai sikiötoksista vaikutuksista.

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta ei ole tutkittu tiineillä tai imettävillä tammoilla. Valmisteen käyttöä tammoilla ei suositella tiineyden tai laktaation aikana.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeitä, kuten aminoglykosideja, joiden toksisuus saattaa lisääntyä seerumin kalsiumin määrän vähentyessä, ja lääkkeitä, kuten tetrasykliinejä, jotka voivat vähentää seerumin kalsiumin määrää, saa käyttää vasta 72 tunnin kuluttua klodronihapon antamisesta.

Munuaisille mahdollisesti haitallisten lääkkeiden, kuten tulehduskipulääkkeiden, samanaikaiseen käyttöön on suhtauduttava varoen ja munuaistoimintaa on seurattava.

4.9 Annostus ja antotapa

Injektio vain lihakseen. 1,53 mg klodronihappoa painokiloa kohden (mikä vastaa 3 ml valmistetta/100 kg). Jaa kokonaismäärä tasan annettavaksi 2–3 erilliseen injektiokohtaan. Enimmäisannos on 765 mg klodronihappoa hevosta kohden (yksi 15 ml:n injektiopullo > 500 kg:n painoista hevosta kohden). Suositeltua annosta ei saa ylittää.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Haittavaikutuksia voi esiintyä, jos ohjeannos ylitetään. Jos annos ylitetään 2-, 3- ja 5-kertaisesti, voidaan havaita flehmen-reaktioita, pään ravistelua, kaulan ojentelua ja yökkäilykaltaisia kaulan lihaskouristuksia, kuopimista, levottomuutta, masentuneisuutta, lihasten nykimistä ja koliikkia. Veren ureatyppi (BUN) ja kreatiniini saattavat myös nousta annosvasteisesti. Viisinkertaisella klodronihappoannoksella kolmella hevosella kuudesta havaittiin tilapäisiä askelhäiriöitä, kuten hypermetriaa, spastisuutta tai lievää ataksiaa. Kolminkertaisella annoksella verrattuna ohjeannokseen, kahdella eläimellä kahdeksasta havaittiin mahalaukun limakalvon rauhasalueen eroosioita. Tätä ei havaittu ryhmissä, joissa annos oli 1- tai 2-kertainen.

Yhdellä kahdeksasta hevosesta, joille annettiin kolminkertainen annos, havaittiin yhdessä injektiokohdassa halkaisijaltaan 3 cm:n kokoisella alueella lihasten surkastumista.

Kliinisessä turvallisuustutkimuksessa, jossa oli mukana 48 eläintä, havaittiin koliikkioireita 94 %:lla eläimistä, joilla ohjeannos ylitettiin 3-kertaisesti. Useimmissa tapauksissa oireita voitiin lievittää toistuvalla taluttamisella. Ohjeannos kuukausittain annettuna yhteensä kuuden kuukauden ajan ei aiheuttanut yliannostusoireita.

4.11 Varoika

Teurastus: Nolla vrk.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bisfosfonaatit, klodronihappo.

ATCvet-koodi: QM05BA02

5.1 Farmakodynamiikka

Klodronihappo on geminaalinen bisfosfonaatti, joka estää luun resorptiota sitoutumalla hydroksiapatiittikiteisiin (estäen niiden muodostumisen ja liukenemisen). Sillä on myös suora soluvaikutus osteoklasteihin (estää osteoklastin solutoiminnan). Se reagoi herkästi kiinteän faasin kalsiumfosfaatin kanssa ja kertyy siksi luuhun, jossa se estää kalsiumfosfaattikiteiden muodostumisen, aggregaation ja liukenemisen. Luumatriisin sitoutunut klodronihappo muuttaa osteoklastien morfologiaa ja vähentää aktiivisten osteoklastien määrää riippumatta osteoklastiaktiiviteetin syistä. Klodronihappo lisää luumassaa estämällä luun resorptiota ja viivyttäen luun uudistumista.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun hevosille, joilla on diagnosoitu sädeluusyndrome, annetaan yksi 765 mg:n klodronihappoannos lihakseen, klodronihappo imeytyy nopeasti ja poistuu terminaalivaiheessa hitaammin.

Puoliintumisaika plasmassa on noin $11,8 \pm 12,5$ tuntia (keskiarvo \pm keskihajonta), C_{max} on $7,5 \pm 1,7$ mikrog/ml ja aika huippupitoisuuteen (T_{max}) on noin 0,6 tuntia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Kertakäyttöön. Jäljelle jäänyt valmiste on hävitettävä.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa.

Älä säilytä yli 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Kirkas lasinen injektio pullo (tyyppi I), jossa on silikonoitu kumitulppa, alumiinirengas ja muovinen repäisysuojus. Injektio pullo sisältää 15 ml klodronihappoliuosta.

Jokaisessa kartonkikotelossa on yksi injektio pullo.

6.6 Erityiset varoitimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32350

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.3.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Osphos 51 mg/ml injektionsvätska, lösning för häst

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Aktiv substans:

klodronsyra 51 mg

(Motsvarar dinatriumklodronattetrahydrat 74,98 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar färglös lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Häst.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För lindring av klinisk hälta i framben i samband med resorptiva processer av det distala sesambenet (strålbenet) hos vuxna hästar.

4.3 Kontraindikationer

Administrera inte intravenöst.

Använd inte till hästar yngre än 4 år, då uppgifter om användning till växande djur saknas.

Använd inte till hästar med nedsatt njurfunktion.

Använd inte vid känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Det veterinärmedicinska läkemedlet bör endast användas efter en korrekt diagnos, som kombinerar en komplett ortopedisk, klinisk undersökning, inklusive lokal smärtstillning och lämpliga tekniker för bildanalys, för att identifiera smärtorsaken och benskadornas karaktär.

Klinisk förbättring av hältan åtföljs inte alltid av radiografiska förändringar i strålbenets utseende.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Var försiktig vid administrering av bisfosfonater till hästar med tillstånd som påverkar systemen för reglering av mineraler eller elektrolyter, t.ex. hyperkalemisk periodisk paralytisk hypokalcemi.

Tillräcklig tillgång till dricksvatten ska säkerställas när läkemedlet används. Om osäkerhet angående njurfunktionen råder ska njurvärden mätas innan administrering av läkemedlet. Vattenkonsumtion och urinproduktion ska följas upp efter administrering.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Oavsiktlig självinjektion av denna produkt kan öka risken för obstruerad förlossning hos gravida kvinnor och påverka fertiliteten hos män.

Försiktighet bör iakttas vid hantering av produkten för att undvika självinjektion.

Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

I en klinisk fältstudie resulterade administrering av klodronsyra i en dos om 1,19 mg/kg till 142 hästar i följande frekvens av biverkningar: Vanliga: nervositet, läppslickande gäspningar och kolik. Mindre vanliga: guppande huvudrörelser, övergående svullnad och/eller smärta vid injektionsstället, skrapande med hoven på marken, nässelutslag och klåda.

Fall av njursvikt har, i sällsynta fall, rapporterats under perioden efter marknadsintroduktion. Dessa händelser observerades oftare hos djur som samtidigt utsattes för icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I dessa fall ska lämplig vätskebehandling påbörjas och njurvården följas upp.

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 djur som uppvisar biverkningar under en behandlingsperiod)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet och laktation

Laboratoriestudier med råttor och kaniner har visat på modertoxiska effekter, särskilt under sena stadier av dräktigheten. Laboratoriestudier med råttor och kaniner har inte givit belägg för teratogena eller fostertoxiska effekter.

Säkerheten för detta läkemedel har inte studerats på dräktiga eller digivande ston. Användning rekommenderas inte till dräktiga eller digivande ston.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel såsom aminoglykosider, vars toxicitet kan förvärras av en minskning av serumkalcium, och läkemedel såsom tetracykliner, som kan reducera serumkalcium, bör inte ges under 72 timmar efter administrering av klodronsyra.

Samtidig administrering av potentiellt nefrotoxiska läkemedel, så som icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), ska ske med försiktighet och njurfunktionen ska följas upp.

4.9 Dos och administreringsätt

Endast för intramuskulär injektion. 1,53 mg klodronsyra per kg kroppsvikt, vilket motsvarar 3 ml av produkten per 100 kg kroppsvikt. Dela den totala volymen jämnt för administrering vid 2 till 3 separata injektionsställen.

Den maximala dosen är 765 mg klodronsyra per häst (en 15 ml flaska per häst > 500 kg). Överskrid inte den rekommenderade dosen.

4.10 Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Biverkningar kan inträffa när doseringen överskrids. Vid 2x, 3x och 5x dosen, kan flemande grimas, huvudskakning, kväljning, skrapande med hoven, rastlöshet, depression, muskelryckningar och kolik observeras. Ett dosrelaterat samband kan också förekomma för öknings av ureakväve i blodet (BUN) och kreatinin. Vid 5x dosen av klodronsyra, utvecklade 3 av 6 hästar tillfälliga rörelsestörningar inklusive hypermetri, spasticitet eller mild ataxi. Erosioner i körtelslemhinnan i magsäcken har observerats hos 2 av 8 djur som administrerats 3x den rekommenderade behandlingsdosen. Detta observerades inte i 1x- eller 2x-grupperna.

Vid administrering av 3x den rekommenderade behandlingsdosen, observerades muskelatrofi (3 cm i diameter) vid ett av injektionsställena hos 1 av 8 hästar.

I en klinisk säkerhetsstudie som genomfördes på 48 djur observerades tecken på kolik hos 94% av de djur som administrerats 3x den rekommenderade behandlingsdosen. I de flesta fall lindrades symtomen av att hästen leddes upprepade gånger. Månatlig administrering av en 1x dosering i totalt sex månader gav inte upphov till något tecken på överdosering.

4.11 Karenstid(er)

Kött och slaktbiprodukter: Noll dygn.

Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Bisfosfonater, klodronsyra.

ATCvet-kod: QM05BA02

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Klodronsyra är en geminal bisfosfonat som hämmar benresorption genom att binda till hydroxiapatitkristaller (hämmar deras bildning och upplösning) och genom direkta cellulära effekter på osteoklasterna (inhibering av osteoklasternas cellfunktion). Den har en hög affinitet till kalciumfosfat i fast form och ackumuleras därför i ben, där den hämmar bildning, samling och upplösning av kalciumfosfatkristaller. Bunden till benmatris, tränger sig klodronsyra in i resorberande osteoklasterna, förändrar deras morfologi och minskar antalet aktiva osteoklasterna, oavsett orsaken till osteoklastaktiviteten. Klodronsyra ökar benmassan genom att hämma benresorption och hämmar benomsättningen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen efter en enda intramuskulär administrering av 765 mg klodronsyra hos hästar med diagnosen strålbenssyndrom kännetecknas av snabb absorption av klodronsyra och en längre terminal elimineringsfas. Plasmans halveringstid är ungefär $11,8 \pm 12,5$ timmar (medelvärde \pm standardavvikelse), C_{max} är $7,5 \pm 1,7$ $\mu\text{g/mL}$ och tiden till maximal koncentration (T_{max}) är ungefär 0,6 timmar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år.

Endast för engångsbruk; eventuellt kvarvarande läkemedel måste kasseras.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara förpackningen i ytterkartongen.

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Injektionsflaska av klart glas (typ I), med silikoniserad gummipropp, aluminiumförslutning och ett platsnäpplock, innehållande 15 ml klodronsyralösning.
Varje kartong innehåller 1 flaska.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32350

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1.10.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.3.2021